

## Bibliographic Information

**Preparation of phenyl ester derivatives as chymase inhibitors.** Tamura, Norikazu; Mori, Masaaki; Irie, Kazuyuki; Fujisawa, Yukio. (Takeda Chemical Industries, Ltd., Japan). Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1998), 32 pp. CODEN: JKXXAF JP 10087567 A2 19980407 Heisei. Patent written in Japanese. Application: JP 97-146555 19970604. Priority: JP 96-142823 19960605. CAN 128:321560 AN 1998:226898 CAPLUS (Copyright 2003 ACS on SciFinder (R))

## Patent Family Information

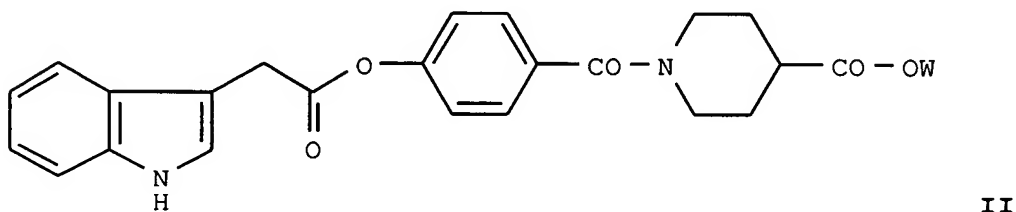
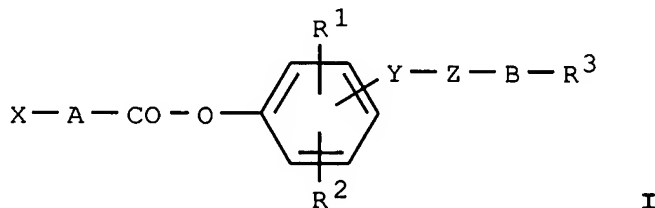
Patent No.	Kind	Date	Application No.	Date
JP 10087567	A2	19980407	JP 1997-146555	19970604

## Priority Application

JP 1996-142823	19960605
----------------	----------

## Abstract

The title compds. [I; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, OH, (un)substituted alkyl or alkoxy; R<sup>3</sup> = acyl, esterified CO<sub>2</sub>, etc.; X = cyclyl, or heterocyclyl; A = bond, (un)substituted alkylene or imino; Y = CO, SO<sub>2</sub>, (un)substituted alkylene or imino; Z = (un)substituted phenylene, heterocyclyl, etc.; B = bond, lower alkylene, phenylene] are prepd. I, possessing chymase inhibitory activity, are useful as cardiovascular agents. Thus, compd. (II; W = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>) (prepn. given) was hydrogenated over Pd/C to give the title compd. II (W = H), which showed IC<sub>50</sub> of 0.038 X 10<sup>-6</sup> M against human chymase.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-87567

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月7日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

C 0 7 C 69/608

C 0 7 C 69/608

A 6 1 K 31/215

A 6 1 K 31/215

31/27

31/27

31/34

31/34

31/40

31/40

A B U

A B U

審査請求 未請求 請求項の数20 O L (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平9-146555

(22) 出願日

平成9年(1997) 6月4日

(31) 優先権主張番号

特願平8-142823

(32) 優先日

平8(1996) 6月5日

(33) 優先権主張国

日本 (J P)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 田村 典一

兵庫県神戸市東灘区青木2丁目2番1-214号

(72) 発明者 森 正明

茨城県つくば市春日1丁目7番9号 武田春日ハイツ702

(72) 発明者 入江 一之

兵庫県伊丹市山田字願仏5番地の30

(74) 代理人 弁理士 朝日奈 忠夫 (外1名)

最終頁に続く

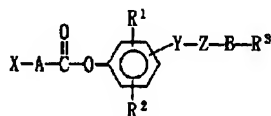
(54) 【発明の名称】 フェノールエステル誘導体、その製造法及び用途

(57) 【要約】

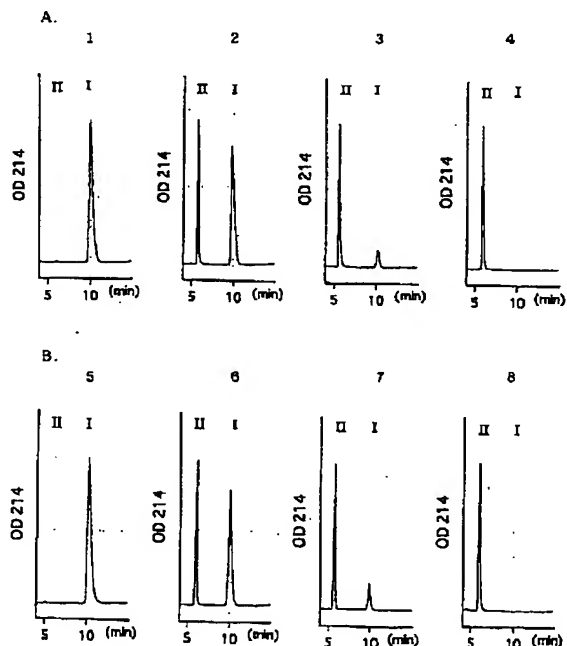
【課題】キマーゼ阻害作用を有し、循環器系疾患の予防又は治療剤として有用な新規なフェノールエステル誘導体を提供する。

【解決手段】式

【化1】



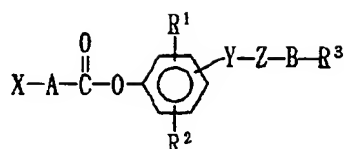
〔R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はH、OH、低級アルキル又は低級アルコキシ、Xは環状炭化水素又は複素環、Aは結合手、低級アルキレン又はイミノ、Yはカルボニル、スルホニル、低級アルキレン又はイミノ、Zはフェニレン、複素環又はイミノ、Bは結合手、低級アルキレン又はフェニレン、R<sup>3</sup>はアシル又はエステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシルを示す。〕で表される化合物又はその塩。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】式

## 【化1】



〔式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異って水素原子、ヒドロキシル基又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基を、 $X$ はそれぞれ置換されていてもよい環状炭化水素基若しくは複素環基を、 $A$ は結合手又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキレン基若しくはイミノ基を、 $Y$ はカルボニル基、スルホニル基又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキレン基若しくはイミノ基を、 $Z$ はそれぞれ置換されていてもよいフェニレン基、2価の複素環基若しくはイミノ基を、 $B$ は結合手、低級アルキレン基又はフェニレン基を、 $R^3$ はアシル基又はエステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表わされる化合物又はその塩。

【請求項2】 $R^1$ 及び $R^2$ が水素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 $X$ が窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を少なくとも1個含む、置換されていてもよい縮合若しくは非縮合複素環基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】 $X$ が低級アルキル基で置換されていてもよいインドリル基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】 $A$ が低級アルキレン基である請求項1記載の化合物。

【請求項6】 $Y$ がカルボニル基又はスルホニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項7】 $Y$ がカルボニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項8】 $Z$ が窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む2価の縮合若しくは非縮合複素環基である請求項1記載の化合物。

【請求項9】 $Z$ がピペリジンジイル、テトラヒドロイソキノリンジイル又はピロリジンジイルである請求項1記載の化合物。

【請求項10】 $R^3$ が式

## 【化2】



〔式中、 $R^4$ は低級アルキル基、ヒドロキシル基又は置換されていてもよい低級アルコキシ基を示す。〕で表わされる基である請求項1記載の化合物。

【請求項11】 $R^4$ がヒドロキシル基である請求項10

記載の化合物。

【請求項12】 $B$ が結合手である請求項1記載の化合物。

【請求項13】1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-4-ピペリジンカルボン酸又はその塩である請求項1記載の化合物。

【請求項14】(S)-2-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸又はその塩である請求項1記載の化合物。

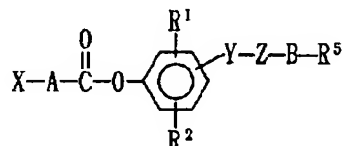
【請求項15】(S)-1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]ピロリジン-2-カルボン酸又はその塩である請求項1記載の化合物。

【請求項16】(S)-1-[4-[3-(2-メチル)インドリルアセトキシ]ベンゾイル]ピロリジン-2-カルボン酸又はその塩である請求項1記載の化合物。

【請求項17】請求項1記載の化合物を含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項18】式

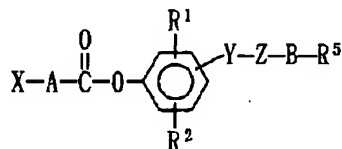
## 【化3】



〔式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異って水素原子、ヒドロキシル基又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基を、 $X$ はそれぞれ置換されていてもよい環状炭化水素基若しくは複素環基を、 $A$ は結合手又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキレン基若しくはイミノ基を、 $Y$ はカルボニル基、スルホニル基又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキレン基若しくはイミノ基を、 $Z$ はそれぞれ置換されていてもよいフェニレン基、2価の複素環基若しくはイミノ基を、 $B$ は結合手、低級アルキレン基又はフェニレン基を、 $R^5$ は置換されていてもよい炭化水素基、アシル基又はエステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表わされる化合物又はその塩を含有することを特徴とするキマーゼ阻害剤。

【請求項19】式

## 【化4】

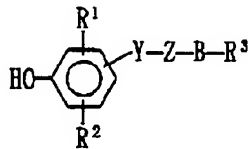


〔式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異って水素原子、ヒドロキシル基又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基を、 $X$ はそれぞれ置換されていてもよい環状炭化水素基若しくは複素環基を、 $A$

は結合手又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキレン基若しくはイミノ基を、Yはカルボニル基、スルホニル基又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキレン基若しくはイミノ基を、Zはそれぞれ置換されていてもよいフェニレン基、2価の複素環基若しくはイミノ基を、Bは結合手、低級アルキレン基又はフェニレン基を、R<sup>5</sup>は置換されていてもよい炭化水素基、アシル基又はエステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。)で表わされる化合物又はその塩を含有することを特徴とする循環器系疾患予防治療剤。

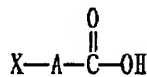
【請求項20】式

【化5】



〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表わされる化合物又はその塩と、式

【化6】



〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表わされる化合物又はその塩あるいは反応性誘導体とを反応させることを特徴とする請求項1記載の化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、キマーゼ阻害作用を有し、特に循環器系疾患（例えば高血圧、鬱血性心不全、心筋梗塞、心臓及び左心室肥大、心筋梗塞を含む冠状動脈性疾患、血管肥厚、糖尿病性及び非糖尿病性腎臓病、血管新生又はアテロームを合併する血管傷害及び血管形成術後の再狭窄等）の予防又は治療剤として有用である、新規なフェノールエステル誘導体又はその塩に関するものである。

【0002】

【従来の技術】セリンプロテアーゼの亜科であるヒトの心臓キマーゼ、マスト細胞キマーゼ及び皮膚キマーゼ等のキマーゼは、アンジオテンシンIとして知られる自然発生のデカペプチドをアンジオテンシンIIとして知られるオクタペプチドに開裂することが知られている（以下、これらの酵素をここではヒト・キマーゼと呼ぶ）。アンジオテンシンIIは有力な昇圧物質、即ち血圧の顕著な昇圧を誘導する物質であること、また血管の収縮及び副腎からナトリウム保持ホルモンであるアルドステロンを遊離することが知られている。アンジオテンシンIはアンジオテンシンIからアンジオテンシン変換酵素（ACE）によっても生成されることから、既にACE

の経路は治療上有用な多数の高血圧治療薬の標的となっている。アンジオテンシンIIは、さらに高血圧に関連した他の疾患又は危険要因（例えば心肥大（心拡張）、心筋梗塞、血管肥厚（血管平滑筋細胞の遊走若しくは増殖又は細胞外基質の増生）、糖尿病性又は非糖尿病性腎臓病（部分的には糸球体高血圧に起因）、及び動脈性アテロームを病んでいる患者の血管形成術又は血栓溶解治療後の血管再狭窄の原因等）となる可能性が考えられている。ヒト・キマーゼは、アンジオテンシンII産生に関してACEとは独立した経路を提供するため、ある種の高血圧及び鬱血性心不全の原因となる可能性が考えられ、さらにアンジオテンシンIIを産生する以外に、コラゲナーゼを活性化して平滑筋細胞や内皮細胞等の細胞遊走を促進する作用又はIL-1β等のサイトカインを活性化する作用が知られているため、臓器及び血管傷害を伴う変性疾患の原因要因となる可能性も考えられている。血圧を下げることに加えて、臓器又は血管に対する上記傷害を治療又は予防することは高血圧等の循環器系疾患の有用な治療であり、ヒト・キマーゼの酵素作用を阻害できる物質を投与することはこれらの疾患を軽減又は予防する有用な手段となり得ることが考えられている。これまで、キマーゼ阻害作用を有する化合物が、WO93-25574、Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America、92巻、6738頁（1995年）及びWO96-4248に記載されているが、医薬として実用上満足な結果が得られているとは言えない。

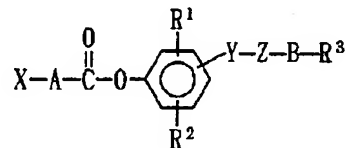
【0003】

【発明が解決しようとする課題】従って、強力なキマーゼ阻害作用を有し、医薬として充分実用化できる新規化合物が要望されている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、種々の鋭意検討の結果、式(I)

【化7】



〔式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異って水素原子、ヒドロキシル基又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基を、Xはそれぞれ置換されていてもよい環状炭化水素基若しくは複素環基を、Aは結合手又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキレン基若しくはイミノ基を、Yはカルボニル基、スルホニル基又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキレン基若しくはイミノ基を、Zはそれぞれ置換されていてもよいフェニレン基、2価の複素環基若しくはイミノ基を、Bは結合手、低級アルキレン基又はフェニレン基

を、 $R^3$ はアシル基又はエステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。)で表わされる化合物(I)又はその塩を初めて合成し、さらに合成された化合物(I)又はその塩を含む下式(II)の化合物又はその塩が予想外にも強力なキマーゼ阻害作用を有し医薬として充分有用であることを見出し、これらに基づいて本発明を完成した。

【0005】すなわち、本発明は、(1)化合物(I)又はその塩、(2) $R^1$ 及び $R^2$ が水素原子である前記(1)記載の化合物、(3)Xが窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を少なくとも1個含む、置換されていてもよい縮合若しくは非縮合複素環基である前記(1)記載の化合物、(4)Xが低級アルキル基で置換されていてもよいインドリル基である前記(1)記載の化合物、(5)Aが低級アルキレン基である前記(1)記載の化合物、(6)Yがカルボニル基又はスルホニル基である前記(1)記載の化合物、(7)Yがカルボニル基である前記(1)記載の化合物、(8)Zが窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む2価の縮合若しくは非縮合複素環基である前記(1)記載の化合物、(9)Zがピペリジンジイル、テトラヒドロイソキノリンジイル又はピロリジンジイルである前記(1)記載の化合物、【0006】(10) $R^3$ が式

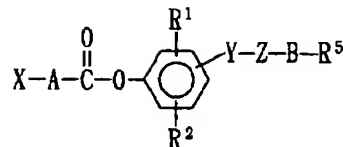
【化8】



(式中、 $R^4$ は低級アルキル基、ヒドロキシル基又は置換されていてもよい低級アルコキシ基を示す。)で表される基である前記(1)記載の化合物、(11) $R^4$ がヒドロキシル基である前記(10)記載の化合物、(12)Bが結合手である前記(1)記載の化合物、(13)1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-4-ピペリジンカルボン酸又はその塩である前記(1)記載の化合物、(14)(S)-2-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸又はその塩である前記(1)記載の化合物、(15)(S)-1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]ピロリジン-2-カルボン酸又はその塩である前記(1)記載の化合物、(16)(S)-1-[4-[3-(2-メチル)インドリルアセトキシ]ベンゾイル]ピロリジン-2-カルボン酸又はその塩である前記(1)記載の化合物、(17)前記(1)記載の化合物を含有することを特徴とする医薬組成物、

【0007】(18)式(II)

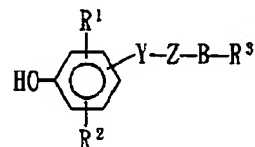
【化9】



〔式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異って水素原子、ヒドロキシル基又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基を、Xはそれぞれ置換されていてもよい環状炭化水素基若しくは複素環基を、Aは結合手又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキレン基若しくはイミノ基を、Yはカルボニル基、スルホニル基又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキレン基若しくはイミノ基を、Zはそれぞれ置換されていてもよいフェニレン基、2価の複素環基若しくはイミノ基を、Bは結合手、低級アルキレン基又はフェニレン基を、 $R^5$ は置換されていてもよい炭化水素基、アシル基又はエステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表わされる化合物(II)又はその塩を含有することを特徴とするキマーゼ阻害剤、(19)化合物(II)又はその塩を含有することを特徴とする循環器疾患予防治療剤、

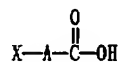
【0008】(20)式(III)

【化10】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物(III)又はその塩と、式(IV)

【化11】

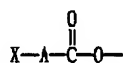


〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物(IV)又はその塩あるいは反応性誘導体とを反応させることを特徴とする化合物(I)又はその塩の製造方法等に関する。前記式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異って水素原子、ヒドロキシル基又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基を示す。 $R^1$ 及び $R^2$ で示される「置換されていてもよい低級アルキル基」における低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の直鎖状又は分枝状の $C_{1-6}$ アルキル基等が挙げられ、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル等の $C_{1-3}$ アルキル基等が好ましい。 $R^1$ 及び $R^2$ で示される「置換されていてもよい低級アルコキシ基」における低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の直

鎖状又は分枝状の $C_{1-6}$ アルコキシ基等が挙げられ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等の $C_{1-3}$ アルコキシ基等が好ましい。

【0009】 $R^1$ 及び $R^2$ で示される「置換されていてもよい低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基」の置換基としては、例えばヒドロキシ、アミノ、シアノ、カルボキシル、ニトロ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ（例えばアセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）等が挙げられ、「低級アルキル基又は低級アルコキシ基」は置換可能な位置にこのような置換基を1ないし4個有していてもよい。 $R^1$ 及び $R^2$ の結合位置としては式

【化12】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる基に対してオルト位が好ましい。 $R^1$ 及び $R^2$ としては、例えば水素原子等が好ましい。前記式中、Xはそれぞれ置換されていてもよい環状炭化水素基若しくは複素環基を示す。

【0010】Xで示される「置換されていてもよい環状炭化水素基」における環状炭化水素基としては、 $C_{6-18}$ アリール基（例えばフェニル、ピフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等）、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、 $C_{3-6}$ シクロアルケニル基（例えばシクロペンテニル、1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル等）、二環式縮合環基（例えばインデニル、インダニル（1-, 又は2-インダニル等）、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル（1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-, -2-, -3-, 又は-4-イル等）等が挙げられる。Xで示される「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、炭素原子以外に例えば窒素原子、硫黄原子及び酸素原子等から選ばれたヘテロ原子を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個）含む縮合若しくは非縮合の4ないし7員複素環基（例えばインドリル（1-, 2-, 又は3-インドリル等）、インドリニル（1-, 2-, 又は3-インドリニル等）、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾピリミジニル、イミダゾピリジニル、イソキノリル、キノリル、イミダゾリル、1, 2, 3-又は1, 2, 4-トリアゾリル、

1H又は2H-テトラゾリル、ピラゾリル（3-, 4-又は5-ピラゾリル等）、ピリジリル（2-, 3-又は4-ピリジリル等）、チアゾリル（2-, 4-又は5-チアゾリル等）、チアジアゾリル、チエニル（2-又は3-チエニル等）、フリル（2-又は3-フリル等）、ピロリル（2-又は3-ピロリル等）、ピラジニル（2-又は3-ピラジニル等）、ピリミジニル（2-, 4-又は5-ピリミジニル等）、オキサゾリル（2-, 4-又は5-オキサゾリル等）、イソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル（2-, 又は3-ベンゾチオフェニル等）、ベンゾフリル（2-, 又は3-ベンゾフリル等）等が挙げられ、中でも窒素原子、硫黄原子及び酸素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含む縮合複素環基（例えばインドリル、インドリニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、ベンズイミダゾリル、イソキノリル、キノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル等）等が好ましい。

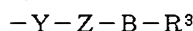
【0011】Xで示される「置換されていてもよい環状炭化水素基若しくは複素環基」における置換基としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、 $C_{3-6}$ シクロアルキル（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、ヒドロキシ、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）等が挙げられ、「環状炭化水素基又は複素環基」は置換可能な位置にこれらの置換基を1ないし5個有していてもよい。Xとしては、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれたヘテロ原子を少なくとも1個含む、置換されていてもよい縮合若しくは非縮合複素環基等が好ましく、中でも窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含む、置換されていてもよい縮合複素環基等が好ましく、とりわけ低級 $C_{1-6}$ アルキル基（好ましくはメチル基等）で置換されていてもよいインドリル基等が好ましい。前記式中、Aは結合手又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキレン基若しくはイミノ基を示す。

【0012】Aで示される「置換されていてもよい低級アルキレン基」における低級アルキレン基としては、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、ペンチレン等の $C_{1-6}$ アルキレン基等が挙げられ、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン等の $C_{1-3}$ アルキレン基等が好ましい。Aで示される「それぞれ置換されていてもよい低級アルキレン基若しくはイミノ基」における置換基としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル（例えばメチル、エ

チル、プロピル、イソプロピル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、ヒドロキシ等が挙げられ、「低級アルキレン基又はイミノ基」は置換可能な位置にこれらの置換基を1ないし4個有していてもよい。Aとしては、低級C<sub>1-6</sub>アルキレン基(好ましくはメチレン基等)等が好ましい。前記式中、Yはカルボニル基、スルホニル基又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキレン基若しくはイミノ基を示す。

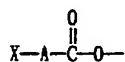
【0013】Yで示される「それぞれ置換されていてもよい低級アルキレン基若しくはイミノ基」としては、上記したAで示される「置換されていてもよい低級アルキレン基若しくはイミノ基」と同様のものが用いられる。

式



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる基の結合位置としては式

【化13】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる基に対してパラ位が好ましい。Yとしては、カルボニル基又はスルホニル基等が好ましく、カルボニル基等がさらに好ましい。前記式中、Zはそれぞれ置換されていてもよいフェニレン基、2価の複素環基若しくはイミノ基を示す。

【0014】Zで示される「フェニレン基」としては、1,2-, 1,3-又は1,4-フェニレン基が挙げられ、なかでも1,4-フェニレン基が好ましい。Zで示される「置換されていてもよい2価の複素環基」における2価の複素環基としては、炭素原子以外に例えば窒素原子、硫黄原子及び酸素原子等から選ばれたヘテロ原子を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個)含む、4ないし7員の複素環又はその縮合環(例えばピペリジン環、ピペラジン環、ピロリジン環、チアゾリジン環、テトラヒドロイソキノリン環、テトラヒドロキノリン環、イミダゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、ピラゾール環、ビリジン環、チアゾール環、チアジアゾール環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、ピラジン環、ピリミジン環、オキサゾール環、イソキサゾール環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリミジン環、イミダゾビリジン環、イミダゾピラジン環、イミダゾピリダジン環、ベンゾチアゾール環、キノリン環、イソキノリン環、キナゾリン環、インドール環等)等の同一の環構成原子又は相異なる2個の環構成原子から2個の水素原子を除いて得られる2価の基が挙げられる。「2価の複素環」としてはピペラジンジイル(ピペラジン-1,

4-ジイル等)、ピペリジンジイル(ピペリジン-1, 2-, -1,3-又は-1,4-ジイル等)、テトラヒドロイソキノリンジイル(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2,3-ジイル等)又はピロリジンジイル(ピロリジン-1,2-ジイル等)等が好ましい。Zで示される「置換されていてもよいフェニレン基、2価の複素環基若しくはイミノ基」における置換基としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、ヒドロキシ、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、二環式縮合環基(例えばインデニル、インダニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル等)等が挙げられ、「フェニレン基、2価の複素環基又はイミノ基」は置換可能な位置にこのような置換基を1ないし5個有していてもよい。Zとしては、ピペリジンジイル(ピペリジン-1,2-, -1,3-又は-1,4-ジイル等)、テトラヒドロイソキノリンジイル(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2,3-ジイル等)又はピロリジンジイル(ピロリジン-1,2-ジイル等)等が好ましい。前記式中、Bは結合手、低級アルキレン基又はフェニレン基を示す。

【0015】Bで示される「低級アルキレン基」としては、上記したAで示される「置換されていてもよい低級アルキレン基」における低級アルキレン基と同様のものが用いられる。Bで示される「フェニレン基」としては、1,2-, 1,3-又は1,4-フェニレン基が挙げられ、なかでも1,4-フェニレン基が好ましい。Bとしては、結合手等が好ましい。前記式中、R<sup>3</sup>はアシル基又はエステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。R<sup>3</sup>で示される「アシル基」としては、例えばカルボン酸から導かれるアシル基等が挙げられる。ここで、カルボン酸から導かれるアシル基としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルカノイル(例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル等)、ホルミル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル-カルボニル(例えばシクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、C<sub>6-10</sub>アリール-カルボニル(例えばベンゾイル等)等が挙げられる。R<sup>3</sup>で示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」におけるエステル化されたカルボキシル基としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブト

キシカルボニル、イソブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等)、C<sub>3-6</sub>シクロアルコキシ-カルボニル(例えばシクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル等)、ニトロ及び低級C<sub>1-6</sub>アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)から選ばれた置換基を1ないし3個有していてもよいフェニル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基(例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)等が挙げられる。

【0016】R<sup>3</sup>で示される「アミド化されていてもよいカルボキシル基」におけるアミド化されたカルボキシル基としては、例えばカルバモイル基、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル(例えばメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル等)、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル-アミノカルボニル(例えばシクロペンチルアミノカルボニル、シクロヘキシルアミノカルボニル等)、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ-カルボニル基(例えばベンジルアミノカルボニル、フェネチルアミノカルボニル等)、環状アミノカルボニル(例えばモルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジノカルボニル等)等が挙げられる。R<sup>3</sup>としては、式

【化14】



(式中、R<sup>4</sup>は低級アルキル基、ヒドロキシル基又は置換されていてもよい低級アルコキシ基を示す。)で表わされる基等が好ましい。

【0017】R<sup>4</sup>で示される「低級アルキル基」としては、上記したR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>で示される「置換されていてもよい低級アルキル基」における低級アルキル基と同様のものが用いられる。R<sup>4</sup>で示される「置換されていてもよい低級アルコキシ基」としては、上記したR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>で示される「置換されていてもよい低級アルコキシ基」と同様のものが用いられる。R<sup>4</sup>としては、ヒドロキシル基等が好ましい。前記式(II)中、R<sup>5</sup>は置換されていてもよい炭化水素基、アシル基又はエステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。R<sup>5</sup>で示される「アシル基」及び「エステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」としては、R<sup>3</sup>で示される「アシル基」及び「エステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」と同様のものが用いられる。

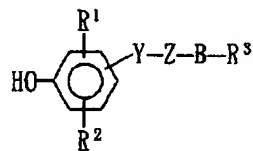
【0018】R<sup>5</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、例えば直鎖状又は分枝状のC<sub>1-6</sub>アルキル基(例えばメチル、エチ

ル、プロピル、イソプロピル、s-ブチル、t-ブチル等、ペンチル、ヘキシル等)、C<sub>2-6</sub>アルケニル基(例えばビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル等)、C<sub>7-16</sub>アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル等のフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル、(1-ナフチル)メチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル等のナフチル-C<sub>1-6</sub>アルキル等)、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、C<sub>3-6</sub>シクロアルケニル基(例えばシクロペンテニル、1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル等)、二環式縮合環基(例えばインダニル、テトラヒドロナフチル等)等が挙げられる。R<sup>5</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基としては、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、ヒドロキシ、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)等が挙げられる。

【0019】化合物(I)若しくは(II)又はその塩としては、具体的には、1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-4-ビペリジンカルボン酸又はその塩、(S)-2-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸又はその塩、(S)-1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]ピロリジン-2-カルボン酸又はその塩、(S)-1-[4-(3-(2-メチル)インドリルアセトキシ)ベンゾイル]ピロリジン-2-カルボン酸又はその塩等が好ましい。

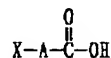
【0020】本発明の化合物(I)若しくは(II)又はその塩は、例えば以下の方法又はそれに準じた方法で製造することができる。化合物(I)又はその塩は、式(III)

【化15】



【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表わされる化合物(III)又はその塩と、式(IV)

【化16】



【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表わされる化合物(IV)又はその塩あるいは反応性誘導体とを反応させることにより製造することができる。また、R<sup>3</sup>がエステル化されたカルボキシル基である場合は、エステル



部分を除去することによってR<sup>3</sup>がカルボキシル基である化合物を製造することができる。

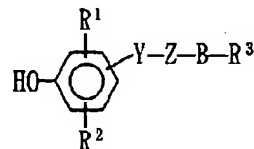
【0021】反応は通常反応を阻害しない溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒としては、例えばアセトン等のケトン類、例えばジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えばアセトニトリル等のニトリル類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、例えばピリジン、ピコリン等の芳香族複素環類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、例えば酢酸エチル等のエステル類、例えばジメチルホルムアミド、アセトアミド、ジメチルアセトアミド類、例えば1,3-ジメチル-2-イミダゾリジン等のウレイレン類等が用いられる。この際、反応液中に、例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(WSC)、カルボニルジイミダゾール、N-エチル-5-フェニルイソキサゾリウム-3'-スルホン酸塩、N-エチル-2'-ヒドロキシベンズイソキサゾリウムトリフルオロホウ酸塩、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキシキノリン(EEDQ)、ジフェニルホスホリルアジド、トリフェニルホスフィンとジピリジルジスルフィド等のカップリング試薬を存在させることが好ましい。

【0022】また化合物(IV)の代りに、化合物(IV)のカルボキシル基の反応性誘導体、例えば酸ハライド(例えば酸クロリド等)等を用いて、塩基の存在下、上記溶媒中で反応を行うことによって所望の化合物を製造することができる。カップリング試薬の使用量は、通常化合物(III)に対し、約0.5ないし10モル、好ましくは1ないし5モルである。化合物(IV)又はその塩は、化合物(III)又はその塩に対して約1ないし50モル、好ましくは約1ないし10モル用いられる。反応温度は特に限定されないが、通常約-20から100℃、好ましくは約0から50℃である。反応時間は、数

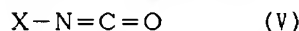
分から数十時間程度(例えば5分から30時間等)である。

【0023】Aが「置換されていてもよいミノ基」である場合、化合物(I)又はその塩は、式(III)

【化17】



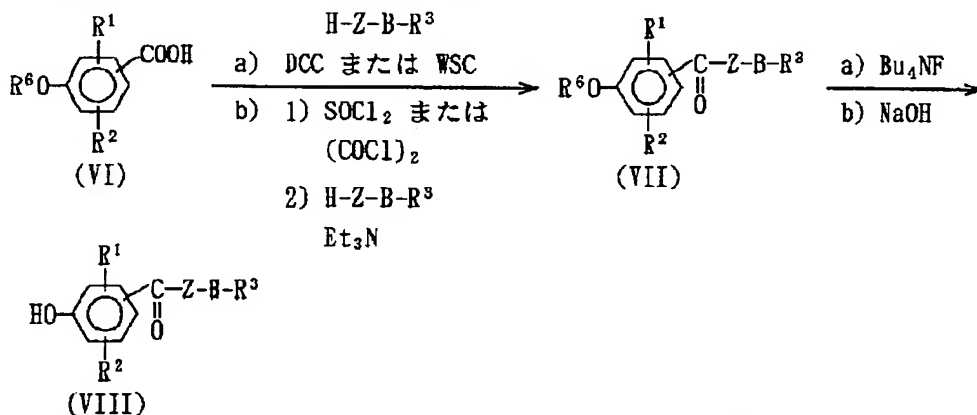
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物(III)又はその塩と式(V)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物(V)を反応させることによって製造することができる。また、R<sup>3</sup>がエステル化されたカルボキシル基である場合は、エステル部分を除去することによってR<sup>3</sup>がカルボキシル基である化合物を製造することができる。化合物(III)と(V)の反応は、通常反応を阻害しない溶媒中又は無溶媒下で行われる。反応を阻害しない溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等が挙げられる。反応温度は特に限定されないが通常約-20から200℃、好ましくは約0から100℃である。反応温度は30分から16時間程度である。この際、反応速度促進の目的で塩基(例えば1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン、トリエチルアミン等)を反応系に共存させることができる。

【0024】本発明における中間体(III)、(IV)及び(V)は公知の方法又はそれに準じた方法により製造することができる。本発明における中間体(III)において、Yがカルボニル基である化合物(VIII)又はその塩は、例えば次の反応式で示される方法によって製造することができる。

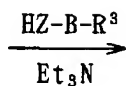
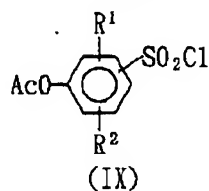
【化18】



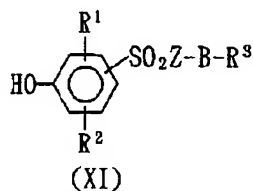
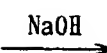
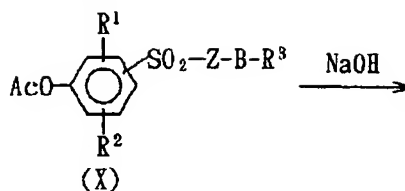
〔式中、R<sup>6</sup>はアセチル基又はtert-ブチルジメチルシリル基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕

本発明における中間体(III)において、Yがスルホニル基である化合物(XI)又はその塩は、例えば次の反応

式で示される方法によって製造することができる。



【化19】

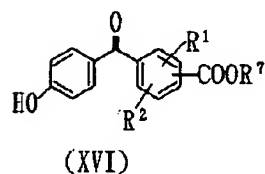
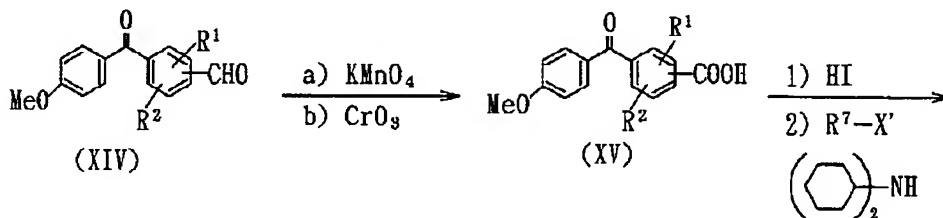
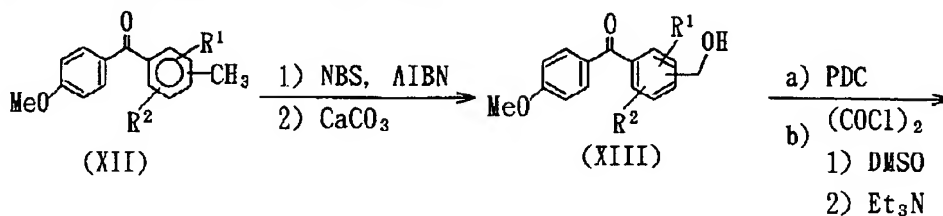


〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕

【0025】本発明における中間体 (III) において、Yがカルボニル基で、Z-B-R<sup>3</sup>がエステル化されていてもよいカルボキシル基を有するフェニル基である化

合物 (XV) 及び (XVI) 又はその塩は、例えば次の反応式で示される方法によって製造することができる。

【化20】

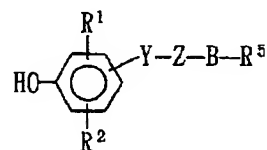


〔式中、R<sup>7</sup>は低級 (C<sub>1-6</sub>) アルキル基 (例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等) 又は、ニトロ及び低級 (C<sub>1-6</sub>) アルコキシ (例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等) から選ばれた置換基を1ないし3個有していてもよいベンジル基を示し、X'はハロゲン (例えば塩素、臭素、ヨウ素等)、メタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基又はトリフルオロメタンスルホニル基を示す。〕

【0026】化合物 (II) 又はその塩は、前記した化合物 (I) 又はその塩の製造法における置換基 R<sup>3</sup>を置換

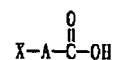
基 R<sup>5</sup>に置き換えた同様の方法又はそれに準じた方法、例えば式 (XVII)

【化21】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XVII) 又はその塩と、式 (IV)

【化22】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物(IV)又はその塩あるいはその反応性誘導体とを反応させること等により製造することができる。また、R<sup>5</sup>がエステル化されたカルボキシル基である場合は、エステル部分を除去することによってR<sup>5</sup>がカルボキシル基である化合物を製造することができる。前記の化合物(I)若しくは(II)又はその中間体の製造において、反応に用いる化合物は支障のない限り塩の形で用いられてもよい。前記製法により化合物(I)又は(II)が遊離体で得られた場合は常法によりその塩に変換し、また化合物(I)若しくは(II)又はその塩で得られた場合はその塩を常法により化合物(I)又は(II)に変換することができる。化合物(I)若しくは(II)又はその中間体の塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機塩、例えば酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等の金属塩、例えばトリエチルアミン塩、グアニジン塩、アンモニウム塩、ヒドラジン塩、キニーネ塩、シンコニン塩等の塩基との塩等の薬学的に許容される塩等が挙げられる。また上記した一連の反応で得られる、中間体、生成物、最終生成物は、必要に応じて、公知のあるいはそれに準ずる分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。また、化合物(I)又は(II)は水和物であってもよく、水和物及び非水和物のいずれも本発明の範囲に配合されるものである。

【0027】かくして製造される化合物(I)若しくは(II)又はその塩は、低毒性で安全であり、キマーゼ阻害作用によりアンジオテンシンII産生を強力に抑制し、動物とりわけ哺乳動物(例えばヒト、イヌ、ウサギ、ラット、モルモット、マウス、サルなど)の心臓病(例えば心肥大(左心室肥大等)、心不全(鬱血性心不全等)、心筋梗塞等の冠状動脈性疾患等)、高血圧、血管新生やアテロームを合併する血管傷害、血管肥厚、血管形成術又は血栓溶解治療後の血管再狭窄、脳卒中、腎疾患(糖尿病性又は非糖尿病性腎臓病等)等の循環器系疾患の予防又は治療剤として有用である。本発明化合物をかかえる医薬として用いる場合、化合物(I)若しくは(II)又はその塩は、経口的に又は非経口的に、あるいは吸入法により、あるいは直腸投入により、あるいは局所投与により用いることができ、医薬品組成物あるいは製剤(例えば粉末、顆粒、錠剤、ピル剤、カプセル剤、注射剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤等)として用いることができ、それらは少なくとも一つの本発明の化合物を単独であるいは医薬として許容される担体、アジュバント剤、賦形剤及び／又は希釈剤と混合して用いることができる。

【0028】医薬用の組成物は通常の方法に従って製剤化することができる。本発明の組成物において、化合物(I)又は(II)あるいはその塩の含有量は、剤型によって相違するが、通常製剤全体に対して0.01ないし100重量%、好ましくは0.1ないし50重量%、さらに好ましくは0.5ないし20重量%程度である。本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射又は点滴法等を含むものである。注射用調剤、例えば無菌注射用水性懸濁液又は油性懸濁液は、適当な分散化剤又は湿化剤及び懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調整され得る。その無菌注射用調剤は、また、例えば水溶液等の非毒性の非経口投与することのできる希釈剤又は溶剤中の無菌の注射のできる溶液又は懸濁液であってよい。使用することのできるベークヒル又は溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液等が挙げられる。さらに、通常溶剤又は懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いられ得る。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油又は脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノ又はジトリグリセリド類も含められる。直腸投与用の坐剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、例えばココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するもの等と混合して製造されることができる。

【0029】経口投与用の固型投与剤型としては、例えば粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤等の上記したもの挙げられる。そのような剤型において、活性成分化合物は、少なくとも一つの添加物、例えばショ糖、乳糖、セルロース糖、マニトール、マルチトール、デキストラン、デンブレン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成又は半合成のポリマー類あるいはグリセリド類と混合することができる。そのような剤型物はまた、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、例えば不活性希釈剤、マグネシウムステアレート等の滑沢剤、パラベン類、ソルビン酸等の保存剤、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、システイン等の抗酸化剤、崩壊剤、結合化剤、増粘剤、緩衝化剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤等が挙げられる。錠剤及びピル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤等が挙げられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、例えば水を含んでいてよい。ある特定の患者の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行なっている

病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。投与量は対象疾患、症状、投与対象、投与方法等によって異なるが、成人（体重約60kg）の本態性高血圧症治療剤として投与する場合、化合物（I）又はその塩に換算して経口投与では1日量1ないし50mg、好ましくは5ないし50mg、静注では1日量1ないし30mg、好ましくは2ないし30mgを1回又は2ないし3回に分けて投与するのが好ましい。

#### 【0030】

【発明の実施の形態】以下に本発明を製剤例、実施例、実験例及び参考例によりさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに制限されるものでない。<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは内部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミニ200（200MHz）型スペクトルメーターで測定し、全δ値をppmで示した。混合溶媒において（ ）内に示した数値は各溶媒の容量混合比である。％は特定しない限り、重量パーセントを意味する。

s：シングレット、d：ダブルット、t：トリプレット、q：クワルテット、dd：ダブルダブルット、m：マルチプレット、br.：幅広い、J：カップリング定数

#### 【0031】

57bpオリゴマーNo. 5：

5'-AATTCGCGCCAGCATGCTCCTTCTTCTCTCCCCCTGCTGCTTTTCTTGTGCT-3'  
3'-GCGGCGGTGCTACGAGGAAGAAGGAGAGGGGACGACGAGAAGAGAAC-5'  
(配列番号：5)

【0032】RT-PCRキット（Perkin-Elmer Cetus社製）を用い、キットの指示に従って以下の反応を行った。ヒト胎盤由来 poly (A)<sup>+</sup> mRNA（CLONT ECH Laboratories, Inc.）1μgとキット中のランダムヘキサマーの使用によって、42℃、15分間、99℃、5分間の逆転写酵素反応を行った。次に、その反応液に2種類のプライマー（上記 No. 1とNo. 3；各100pmol）を加え、95℃、1分間、55℃、1分間のPCR反応を35回繰り返す反応を行った。さらに、その反応液10μlに別の2種類のプライマー（上記 No. 2とNo. 4；各100pmol）を加え、95℃、1分間、55℃、1分間のPCR反応を50回繰り返す反応を行った。PCR産物を1%アガロースゲル電気泳動で分離したところ、ヒト心臓由来キマーゼ塩基配列から予想される大きさ（780bp）に相当する位置に、増幅されたDNA断片を確認した。このDNA断片をゲルから回収し、プラスミドベクター pCR 1000（Invitrogen社製）にサブクローニングした。cDNA部分の塩基配列をジデオキシヌクレオチド合成鎖停止法〔J. Mes sing ら、ヌクレック アシズ リサーチ（Nucleic Acid Res.），第9巻，第309頁（1981）〕により決定し、既報の配列と同一のものであることを確認したが、5'末端から24塩基欠損したものであるため、57bpオリゴマー（上記 No. 5）の付加によって完全

#### 【実施例】

##### 参考例1 ヒト心臓由来キマーゼの cDNA クローニング

RT-PCR法によってヒト心臓キマーゼ cDNAを増幅させるため、既報のヒト心臓由来キマーゼの塩基配列〔H. Urata ら、ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー（J. Biol. Chem.），第266巻，第17173頁（1991）〕を参考にして以下に示す4種類のプライマーおよび57bp オリゴマーを合成した。

センス・プライマー No. 1：

5'-GAAGATGCTGCTTCTTCCTC-3'

(配列番号：1)

センス・プライマー No. 2：

5'-CTGCTCTTCTCTTGCTC-3'

(配列番号：2)

アンチセンス・プライマー No. 3：

5'-GACCAGAATGAGTGGCACACTT-3'

(配列番号：3)

アンチセンス・プライマー No. 4：

5'-TCCAGTTCAGCTCCCTTT-3'

(配列番号：4)

長の cDNA を取得した。この cDNA をプラスミド pUC 19 にサブクローニングし、p19-CHY と命名した。

##### 【0033】参考例2 ヒトキマーゼN末端ペプチドに対する抗血清の作製

ペプチドの合成及び抗体作製をクラボウ〔倉敷紡績（株）〕に依頼して取得した。以下にペプチドの配列を示す。

N-Ile-Ile-Gly-Gly-Thr-Glu-Ala-Lys-Pro-His-Ser-Arg-Pro-Tyr-Met-Cys-C

(配列番号：6)

##### 【0034】参考例3 ヒトキマーゼ遺伝子を動物細胞で発現させるための組換えDNAの作製(1)

参考例1に記載のプラスミド p19-CHY を制限酵素 EcoRI と XbaI で消化した後、ヒトキマーゼ cDNA の断片をアガロースゲル電気泳動法により回収した。次に、動物細胞における一過性発現用のベクター pME18S〔R. Sasada ら、バイオケミカル アンド バイオフィジカル リサーチ コミュニケーション（Biochem. Biophys. Res. Commun.），第190巻，第1173頁（1993）〕の制限酵素部位 EcoRI と XbaI 部位に、T4 DNA リガーゼと ATP との作用によって上述の cDNA 断片を挿入し、発現プラスミド pCHY201 を作製した〔図1〕。

#### 【0035】参考例4 ヒトキマーゼ遺伝子の動物細胞における発現(1)

25cm<sup>2</sup> フラスコに完全培地〔5% (v/v) FCS (牛胎児血清)を含むASF 104培地(味の素社製)〕を4ml加え、COS-7細胞を $1 \times 10^6$ 個播種した。この培養液を5%の二酸化炭素存在下、37℃で一夜培養した後、50mMトリス塩酸緩衝液(pH7.5)を含んだASF 104培地と交換した。参考例3に記載のプラスミド(pCHY201)10 $\mu$ gを20mg/ml DEAE-Dextran液50 $\mu$ lに懸濁した。この懸濁液50 $\mu$ lを細胞上に滴下して混合し、5%の二酸化炭素存在下、37℃で培養した。4時間後に培地を除き、4mlの100 $\mu$ Mクロロキン及び2%FCSを含むASF 104培地に交換した。さらに3時間後に培地を除き、ASF 104培地(無血清)で細胞表面を洗った。無血清のASF 104培地4mlを加えて上記条件下で3日間培養した。培養上清を、参考例2で作製したヒトキマーゼの抗ペプチド抗血清を用いたウェスタンブロット分析に供したところ、該抗血清と反応する分子量約35,000の特異的なバンドが検出され、その分子量からヒトキマーゼの糖鎖付加体であると推測された〔図2〕。なお、〔図2〕において、レーン1は分子量マーカーを、レーン5はCOS-7細胞の培養上清を、レーン6はCOS-7/pCHY201の培養上清をそれぞれ示す。

#### 【0036】参考例5 発現したヒトキマーゼの活性測定

参考例4で作製したCOS-7形質転換体の培養上清を、モルカット(ミリボア製、分画1万)を用いて約40倍濃縮した。組換え体キマーゼは、成熟体に2アミノ酸が付加した不活性体(プロ体)として発現しているので〔H. Urata ら, ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (J. Biol. Chem.), 第268巻, 第24318頁(1993)〕、カテプシンC (SIGMA社製)によって2アミノ酸を切断した。濃縮した培養上清5 $\mu$ lにカテプシンCを0.1U加え50mMリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)中(反応液20 $\mu$ l)で37℃、1時間保温した後、1Mトリス塩酸緩衝液(pH9.0)0.5 $\mu$ l加えてpHを約8.5に調整した。この調整液を酵素液とした。測定方法は、H. Urata らの方法〔ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (J. Biol. Chem.), 第265巻, 第22348頁(1990)〕に従った。25nmolアンジオテンシンI 40 $\mu$ lに酵素液2~10 $\mu$ lを加えて37℃で20分間保温した後、冷エチルアルコール300 $\mu$ lを加え混合した。4℃、12,000 $\times$ gで遠心分離し、上清を採取した。その上清を真空乾燥し、得られた産物を蒸留水200 $\mu$ lで溶解した。溶解液50 $\mu$ lをC4逆相HPLCカラム(VyDAC社製)に供した。カラムは、0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル23%から27%の濃度勾配で、1分間に1mlの流速で溶

出した。アンジオテンシンIとキマーゼの作用による生成産物のアンジオテンシンIIの溶出保持時間に差があるので、それぞれのピーク面積からアンジオテンシンII生成の割合を測定した。測定の結果、ヒトキマーゼ遺伝子のCOS-7形質転換細胞の培養上清をカテプシンCで処理したものはアンジオテンシンIからIIを生成する活性を示した〔図3-A〕。〔図3-A〕の1はカテプシンC無処理の酵素液10 $\mu$ l使用のとき(II生成0%)、2はカテプシンC処理の酵素液2 $\mu$ lのとき(II生成33%)、3は5 $\mu$ lのとき(II生成82%)、4は10 $\mu$ lのとき(II生成100%)をそれぞれ示す。以上の結果より、COS-7細胞で発現した産物はヒトキマーゼ(プロ体)であることが強く示唆された。

#### 【0037】参考例6 ヒトキマーゼ遺伝子を動物細胞で発現させるための組換えDNAの作製(2)

ヒトキマーゼの動物細胞における安定発現株を得るために、参考例3に記載した組換えベクターpCHY201に薬剤耐性マーカーDHFR(ジヒドロ葉酸レダクターゼ)の遺伝子を以下のように組み込んだ。まず、プラスミドpCHY201の制限酵素KpnI部位とSspI部位の間に、SV40初期プロモーターとDHFRの遺伝子、SV40ポリ(A)シグナルから成る断片を挿入し、プラスミドpCHY202を作製した〔図1〕。

#### 【0038】参考例7 ヒトキマーゼ遺伝子の動物細胞における発現(2)

参考例6記載のプラスミド(pCHY202)を用いて、チャイニーズハムスター卵巣細胞であるCHO細胞への形質転換を以下に行なった。6ウェルプレートに完全培地〔10% (v/v) FCS (牛胎児血清)を含むハムF-12培地(GIBCO-BRL社製)〕を1ウェルあたり4mlとともに、CHO細胞を $4 \times 10^5$ 個播種した。この培養液を5%の二酸化炭素存在下、37℃で一夜培養した後、新しい培地と交換し、同様の条件で3時間培養した。参考例6に記載のプラスミド(pCHY202)10 $\mu$ gに2.5Mの塩化カルシウム溶液(滅菌済)を25 $\mu$ l加え、TE緩衝液(10mMトリス塩酸緩衝液;pH8.0, 1mM EDTA)で250 $\mu$ lに調整した。これを250 $\mu$ lの2 $\times$ HBS溶液(280mM塩化ナトリウム, 1.5mMリン酸1水素2ナトリウム, 50mM HEPES;pH7.05)に滴下し、室温で30分間放置後、リン酸カルシウム-DNA沈殿を形成させた。先の培地交換の3時間後、この沈殿懸濁液500 $\mu$ lを細胞上に滴下して混合し、5%の二酸化炭素存在下、37℃で培養した。4時間後に培地を除き、1.5mlの15%グリセロール/1 $\times$ HBS溶液を加えて30分間放置後、グリセロール/1 $\times$ HBS溶液を除き、ASF104培地(無血清)で細胞表面を洗った。10%透析牛胎児血清(GIBCO-BRL社製)を含むASF 104培地(10% dFCS/ASF 1

04) 4mlを加えて3日から4日毎に培地交換をしながら、コロニー形成が認められるまで上記条件下で培養した。コロニー形成が多数認められた23日目に、10% dFCS/ASGF104培地を分注(2ml/ウエル)した24穴プレートに1ウエルあたり1から数個のコロニーを播種した。4日後、無血清ASF104培地(1ml/ウエル)に交換し、さらに2日間培養した。2日後、各ウエルの培養上清500μlについてドットイムノブロッティングを行ったところ、ヒトキマーゼペプチド抗血清と反応するウエルのうち最も強く反応したウエル中の細胞をCHO/pCHY202-1とした(1次クローニング)。次に、MTX(メトトリキセート; SIGMA社製)で選択するために、その細胞を10% dFCS/ASF104培地で培養し、1μM MTXを含んだ10% dFCS/ASF104培地を分注(2ml/ウエル)した24穴プレートに1ウエルあたり100個の細胞を播種した。8日後、無血清ASF104培地(1ml/ウエル)に交換し、さらに14日間培養した。14日後、上記と同様にドットイムノブロッティングを行い、CHO/pCHY202-2を選択した(2次クローニング)。また、培養上清をウェスタンブロット分析に供したところ、参考例4と同様、ヒトキマーゼペプチド抗血清と反応する分子量約35,000の特異的なバンドが検出され、その分子量からヒトキマーゼの糖鎖付加体であると推測された〔図2〕。なお、〔図2〕において、レーン2はCHO細胞の培養上清を、レーン3はCHO/pCHY202-1の培養上清を、レーン4はCHO/pCHY202-2をそれぞれ示す。以下、同様に2μM MTX耐性株CHO/pCHY202-3(3次クローニング)、5μM MTX耐性株をCHO/pCHY202-4(4次クローニング)、10μM MTX耐性株をCHO/pCHY202-5(5次クローニング)とした。CHO/pCHY202-1の培養上清におけるヒトキマーゼの活性を参考例5に記載の方法に従って測定したところ、ヒトキマーゼの活性が検出された〔図3-B〕。〔図3-B〕の5はカテプシンC無処理の酵素液10μl使用のとき(II生成0%)、6はカテプシンC処理の酵素液2μlのとき(II生成66%)、7は5μlのとき(II生成74%)、

元素分析値  $C_{15}H_{18}N_2O_4$ として

計算値: C, 62.06; H, 6.25; N, 9.65

実測値: C, 62.27; H, 6.38; N, 9.54

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.14(3H, s), 2.33(3H, s), 3.30-3.95(8H, m), 7.17(2H, d,  $J=8.6Hz$ ), 7.46(2H, d,  $J=8.6Hz$ ).

FT-IR  $\nu_{max} cm^{-1}$  (KBr): 3000, 1716, 1647, 1614, 1510, 1458, 1375.

【0041】参考例10

1-アセチル-4-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピペラジン

8は10μlのとき(II生成100%)をそれぞれ示す。以上の結果より、CHO細胞で発現した産物はヒトキマーゼ(プロ体)であることが強く示唆された。

【0039】参考例8 ヒトキマーゼの精製

参考例7で得られたキマーゼ高発現株CHO/pCHY202-5を $8 \times 10^6$ 個ずつ、10% FCS/ASF104培地を含んだ10本の175cm<sup>2</sup> フラスコに播種し、2日間培養した後、1フラスコあたり85mlの無血清ASF104培地に交換して8日間培養した。培養上清500mlを濃縮(アミコン社製)して40mlにした。その濃縮液に、カテプシンC(SIGMA社製)500ユニットを加え、50mMリン酸緩衝液(pH6.8)中で、37℃、3時間保温した後、塩酸でpHを6に調整した。この調整液を20mMトリス塩酸緩衝液(pH6.0)で平衡化した Heparin-Sepharose カラム(30ml Cl 6/20)に負荷した後、先のトリス塩酸緩衝液でカラムを洗浄した。続いて、0Mから2Mでの塩化カリウム(NaCl)の濃度勾配(0.1% TritonX-100, 20mM Tris-HCl, pH6.0を含む)で溶出したところ、ヒトキマーゼは約1MのNaCl濃度付近で溶出され、約250μgの精製標品を得た。この1部をHPLCを用いたゲルろ過(Protein-Pak 300; Waters社製)で、低分子の夾雑物及びTritonを除いてN末端分析を行ったところ、2アミノ酸が切断された成熟(活性型)キマーゼであることが確認できた。

【0040】参考例9

4-(4-アセトキシベンゾイル)-1-アセチルピペラジン

p-アセトキシベンゾイルクロリド(9.93g)を1-アセチルピペラジン(6.40g)及びトリエチルアミン(7.67ml)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に0℃で加え、室温で2時間かき混ぜた。不溶物をセライトでろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。濃縮液をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=2:1→酢酸エチル-酢酸エチル-メタノール=10:1)に付して精製すると題記化合物(11.21g)が無色粉末として得られた。

ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(28%, 1.96g)を4-(4-アセトキシベンゾイル)-1-アセチルピペラジン(2.90g)のメタノール(30ml)溶液に0℃で加え、室温で30分かき混ぜた。反応液を酢酸エチル(100ml)-飽和食塩水(100ml)に分液し、有機層を分取した後、水層を酢酸エチル(5×20ml)で抽出した。有機層を乾燥( $MgSO_4$ )、溶媒を減圧下留去すると題記化合物(1.868g)が

白色粉末として得られた。

融点 92-94.5℃

元素分析値  $C_{13}H_{16}N_2O_3 \cdot 0.1H_2O$ として

計算値: C, 62.44; H, 6.53; N, 11.20

実測値: C, 62.43; H, 6.59; N, 11.17

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.02(3H, s), 3.32-3.70(8H, m), 6.81(2H, d, J=8.6Hz), 7.28(2H, d, J=8.6Hz).

FT-IR  $\nu_{max} cm^{-1}$  (KBr): 3010, 1635, 1605, 1568, 1471, 1437, 1257.

【0042】参考例11

4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)安息香酸ベンジル 4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ安息香酸(13.6g)、10%パラジウム炭素(1.0g)及びメタノール(300ml)の混合物を水素気流下、室温で1.5時間かき混ぜた。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧下で濃縮すると、題記化合物(9.54g)が白色粉末として得られた。

融点 103-107℃

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.24(6H, s), 0.99(9H, s), 6.89(2H, d, J=8.8Hz), 8.02(2H, d, J=8.4Hz).

FT-IR  $\nu_{max} cm^{-1}$  (KBr): 1685, 1580, 1455, 1300, 1255, 1240.

【0043】参考例12

ベンジル 1-(4-ヒドロキシベンゾイル)-4-ビ

元素分析値  $C_{21}H_{23}NO_4 \cdot 0.2H_2O$ として

計算値: C, 70.65; H, 6.61; N, 3.92

実測値: C, 70.96; H, 6.61; N, 3.93

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.08-1.19(2H, m), 1.60-1.88(4H, m), 1.96-2.10(1H, m), 2.33(2H, d, J=7Hz), 2.70-3.05(2H, m), 5.12(2H, s), 6.69(2H, d, J=8.8Hz), 7.02(2H, d, J=8.8Hz), 7.35(5H, s).

FT-IR  $\nu_{max} cm^{-1}$  (KBr): 3090, 3010, 2924, 1734, 1612, 1599, 1570, 1489, 1450, 1292, 1242.

【0044】参考例13

ベンジル 1-(4-ヒドロキシベンゾイル)-4-ビペリジンカルボキシラート

ベンジル 4-ビペリジンカルボキシラート(1.26g)、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)安息香酸(1.96g)、N-メチルモルホリン(0.56ml)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(743mg)のジメチルホルムアミド(40ml)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(WSC)(1.05g)を加え、室温で16時間かき混ぜた。混合物を酢酸エチル(100ml)-水(100ml)に分液した。有機層を分取し、水、飽和炭酸水素

ペリジンアセタート

ベンジル 4-ビペリジンアセタート塩酸塩(2.70g)、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)安息香酸(2.52g)、N-メチルモルホリン(1.21ml)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.49g, 11mmol)のジメチルホルムアミド(80ml)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(WSC)(2.11g)を加え、室温で16時間かき混ぜた。混合物を酢酸エチル(200ml)-水(200ml)に分液した。有機層を分取し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水、5%塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥した(MgSO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧下で除き、残留物をテトラヒドロフラン(6ml)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフロリド三水和物(1.58g)を加え、室温で1時間かき混ぜた。混合物を酢酸エチル(200ml)-水(100ml)に分液した。有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥した(MgSO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧下で除き、残留物にジイソプロピルエーテルを加えると、題記化合物(3.33g)が白色アモルファス粉末として得られた。

ナトリウム水、5%塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥した(MgSO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧下で除き、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すとベンジル 1-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾイル]-4-ビペリジンカルボキシラート(342mg)が無色油状物として、またベンジル 1-(4-ヒドロキシベンゾイル)-4-ビペリジンカルボキシラート(1.069g)が白色粉末として得られた。さらに、ベンジル 1-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾイル]-4-ビペリジンカルボキシラート(342mg)のテトラヒドロフラン(6ml)溶液にテトラブチルアンモニウムフロリド三水和物(262mg)を加え、室温で1時間かき混ぜた。混合物を酢酸エチル(20ml)-水(20ml)に分液した。有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥した(MgSO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧下で除き、残留物にジイソプロピルエーテルを加えると、題記化合物(250mg)が白色粉末として得られた。

ベンジル 1-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾイル]-4-ビペリジンカルボキシラート  
 $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.21(6H, s), 0.98(9H, s), 1.61-2.09(6H, m), 2.55-2.72(1H, m), 2.92-3.15(2H, m), 5.14(2H, s), 6.84(2H, d, J=8.4Hz), 7.30(2

H, d, J=8.4Hz), 7.35(5H, s).

ベンジル 1-(4-ヒドロキシベンゾイル)-4-ヒ

元素分析値  $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot 0.2H_2O$ として

計算値: C, 70.04; H, 6.29; N, 4.08

実測値: C, 70.15; H, 6.26; N, 3.96

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.60-2.12(6H, m), 2.55-2.65(1H, m), 12.95-3.20(2H, m), 5.15(2H, s), 6.71(2H, d, J=8.6Hz), 7.22(2H, d, J=8.6Hz), 7.36(5H, s), 7.93(1H, s).

FT-IR  $\nu_{max} cm^{-1}$  (KBr): 1685, 1580, 1455, 1300, 1255, 1240.

#### 【0045】参考例14

メチル 1-ベンジルピペリジン-4-イリデンアセテート

1-ベンジル-4-ピペリドン (3.70ml) 及びトリメチルホスホノアセテート (3.24ml) のテトラヒドロフラン (150ml) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液, 3.86g) を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応液を酢酸エチル (20ml) - 水 (20ml) に分液した。有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥した ( $MgSO_4$ )。溶媒を減圧下で除き、残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=1:4) に付して精製すると題記化合物 (7.34g) が無色油状物として得られた。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.33(2H, t, J=5.2Hz), 2.52(4H, t, J=5.2Hz), 2.99(2H, t, J=5.2Hz), 3.52(2H, s), 3.68(3H, s), 5.64(1H, s), 7.35-7.38(5H, m). FT-IR  $\nu_{max} cm^{-1}$  (neat): 2990, 1716, 1655, 1435, 1381, 1364, 1288, 1254, 1198.

#### 【0046】参考例15

メチル 4-ヒペリジンアセテート・酢酸塩

メチル 1-ベンジルピペリジン-4-イリデンアセテート (7.34g)、水酸化パラジウム-C (1.50g) 及び酢酸 (150ml) の混合物を水素気流中室温で5時間攪拌した。不溶物をセライトでろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮すると題記化合物 (4.34g) が淡黄色油状物として得られた。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.46-1.70(2H, m), 1.85-2.10(3H, m), 2.01(3H, s), 2.31(2H, d, J=6.8Hz), 2.75-2.99(2H, m), 3.15-3.30(2H, m), 3.71(3H, s), 10.09(2H, br s).

#### 【0047】参考例16

メチル 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒペリジンアセテート

メチル 4-ヒペリジンアセテート酢酸塩 (4.34g) 及びトリエチルアミン (5.58ml) のテトラヒドロフラン (40ml) 溶液に ( $Boc$ )<sub>2</sub>O (4.60ml) を加え室温で15時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残留物を酢酸エチル (150ml) に溶解し、水、飽和炭

ペリジンカルボキシラート

融点 171-172°C

酸水素ナトリウム水、5%塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥した ( $MgSO_4$ )。溶媒を減圧下で除くと題記化合物 (5.14g) が無色油状物として得られた。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.05-1.40(2H, m), 1.45(9H, s), 1.60-1.80(2H, m), 1.82-2.05(1H, m), 2.24(2H, d, J=7Hz), 2.64-2.85(2H, m), 3.68(3H, s), 3.99-4.19(2H, m).

#### 【0048】参考例17

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒペリジン酢酸

メチル 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒペリジンアセテート (7.23g) のメタノール (60ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム (30.8ml) を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、水層を酢酸エチル (20ml) で洗浄後、 $KHSO_4$  溶液で酸性にした (pH 2)。水層を抽出し酢酸エチル (4×50ml)、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥した ( $MgSO_4$ )。溶媒を減圧下で除くと題記化合物 (6.81g) が無色油状物として得られた。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.05-1.40(2H, m), 1.45(9H, s), 1.65-1.80(2H, m), 1.83-2.05(1H, m), 2.29(2H, d, J=7Hz), 2.61-2.85(2H, m), 3.99-4.20(2H, m).

#### 【0049】参考例18

ベンジル 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒペリジンアセテート

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒペリジン酢酸 (6.81g) 及びジシクロヘキシルアミン (6.14ml) のジメチルホルムアミド (50ml) 溶液にベンジブロマイド (3.70ml) を加え、70°Cで0.5時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (100ml) - 水 (100ml) に分液した。有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥した ( $MgSO_4$ )。溶媒を減圧下で除くと、題記化合物 (8.23g) が無色油状物として得られた。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.05-1.40(2H, m), 1.45(9H, s), 1.59-1.80(2H, m), 1.85-2.05(1H, m), 2.29(2H, d, J=7.4Hz), 2.70(2H, t, J=13.2Hz), 3.95-4.18(2H, m), 5.12(2H, s), 7.35(5H, s).

FT-IR  $\nu_{max} cm^{-1}$  (neat): 2980, 1736, 1691, 1450, 1421, 1365.

#### 【0050】参考例19

ベンジル 4-ヒペリジンアセテート・塩酸塩

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒペリジン酢酸 (1.22g) の酢酸エチル (60ml) 溶液に0°Cで4N  $NCI$ /酢酸エチル (62ml) を加え室温で3時間



攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残留物にジエチルエーテル(100ml)を加え、デカンテーションして除き、得られた白色固体をジエチルエーテル(2×10ml)で洗浄し、五酸化二リン上で乾燥すると題記化合物(5.38g)が白色粉末として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.29-1.53(2H, m), 1.70-1.89(2H, m), 1.84-2.10(1H, m), 2.36(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.85(2H, t,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 3.21(2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 5.10(2H, s), 7.37(5H, s).

FT-IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr): 3450, 2960, 2943, 1741, 1600, 1500, 1456, 1410, 1236.

#### 【0051】参考例20

ベンジル 4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジニル-1-アセタート

1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(3.06g)及びベンジルブROMアセタート(1.94ml)のジメチルホルムアミド(40ml)溶液にトリエチルアミン(3.80ml)、ヨウ化ナトリウム(185mg)を加え、50℃で4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100ml)-水(100ml)に分液した。有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥した(MgS

元素分析値  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 48.55; H, 6.77; N, 8.71

実測値: C, 48.44; H, 6.57; N, 8.51

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.29-3.50(8H, m), 4.08(2H, s), 5.22(2H, s), 7.40(5H, s), 9.77(2H, br s).

FT-IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr): 3427, 3007, 2964, 2935, 2758, 2708, 1761, 1651, 1570, 1456, 1416, 1387, 1271, 1261, 1225.

#### 【0053】参考例22

ベンジル 4-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピペラジン-1-アセタート

参考例13と同様にしてベンジル ピペラジニル-1-アセタート塩酸塩(1.54g)及び4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)安息香酸(1.26g)から題記化合物(1.246g)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48-2.80(4H, m), 3.32

元素分析値  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値: C, 68.84; H, 6.05; N, 7.65

実測値: C, 68.52; H, 6.00; N, 7.46

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.33(3H, s), 2.54(3H, s), 3.25-3.50(4H, m), 3.62-3.96(4H, m), 6.89(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.18(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.49(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.19(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ).

FT-IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr): 3076, 2987, 2910, 2837, 1751, 1653, 1635, 1628, 1616, 1603, 1558, 1458, 1429, 1201,

元素分析値  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

$\text{O}_4$ )。溶媒を減圧下で除き、残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=1:4)に付して精製すると題記化合物(2.69g)が無色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46(9H, s), 2.53(4H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.28(2H, s), 3.48(4H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.17(2H, s), 7.36(5H, s).

FT-IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (neat): 3003, 2980, 1749, 1695, 1456, 1423, 1367, 1304, 1292, 1277, 1171.

#### 【0052】参考例21

ベンジル ピペラジニル-1-アセタート・塩酸塩

ベンジル 4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジニル-1-アセタート(2.07g)の酢酸エチル(30ml)溶液に4N  $\text{NCl}$ /酢酸エチル(31ml)を加え、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除き、残留物にジエチルエーテル(100ml)を加え、デカンテーションして除き、得られた白色固体をジエチルエーテル(2×10ml)で洗浄し、五酸化二リン上で乾燥すると題記化合物(1.73g)が白色粉末として得られた。

(2H, s), 3.45-3.90(4H, m), 5.17(2H, s), 6.72(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.23(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.36(5H, s), 8.15(1H, br s).

FT-IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (neat)  $\delta$ : 3155, 2942, 2818, 1741, 1608, 1579, 1516, 1498, 1437, 1369, 1304, 1273, 1238.

#### 【0054】参考例23

4-(4-アセトキシベンゾイル)-1-(4-アセチルフェニル)ピペラジン

参考例9と同様にしてp-アセトキシベンゾイルクロリド(4.87g)及び1-(4-アセチルフェニル)ピペラジンから題記化合物(5.88g)を白色粉末として得た。

1153.

#### 【0055】参考例24

1-(4-アセチルフェニル)-4-(4-ヒドロキシルベンゾイル)ピペラジン

参考例10と同様にして4-(4-アセトキシベンゾイル)-1-(4-アセチルフェニル)ピペラジン(5.88g)から題記化合物(3.17g)を淡黄色プリズム晶として得た。

計算値: C, 68.45; H, 6.35; N, 8.40

実測値: C, 68.79; H, 6.04; N, 8.26

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.46 (3H, s), 3.30-3.50(4H, m), 3.52-3.78(4H, m), 6.82(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.99(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.32(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.83(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

FT-IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr): 3147, 3022, 2899, 2862, 1637, 1608, 1583, 1527, 1436, 1406, 1362, 1275, 1169.

【0056】参考例25

1-(4-アセトキシベンゼンスルホニル)-4-アセチルピペラジン

4-アセトキシベンゼンスルホニルクロリド (1.0 g)、1-アセチルピペラジン (1.83 g)、トリエチルアミン (1.18 g) のジクロロメタン (10ml) 溶液を室温で2時間かき混ぜた。反応液を減圧下で濃縮し、濃縮後に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、乾燥した ( $\text{MgSO}_4$ )。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (10:1) ついで酢酸エチル-メタノール (30:1) で溶出すると1-(4-アセトキシベンゼンスルホニル)-4-アセチルピペラジン (0.97 g) が白色アモルファス粉末として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.06 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.00-3.07 (4H, m), 3.54-3.60 (2H, m), 3.69-3.75 (2H, m), 7.30 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.77 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

【0057】参考例26

4-アセチル-1-(4-ヒドロキシベンゼンスルホニル)ピペラジン

1-(4-アセトキシベンゼンスルホニル)-4-アセチルピペラジン (0.97 g) のメタノール (10ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム (3.0ml) を加えて2.5日間加熱還流した。反応液に1N塩酸を加えてpH7に調整した後、酢酸エチルで抽出した。乾燥した ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、溶媒を減圧下に留去し、得られた結晶を酢酸エチル-メタノール-エチルエーテルから再結晶すると4-アセチル-1-(4-ヒドロキシベンゼンスルホニル)ピペラジン (380mg) が無色針状晶として得られた。

融点 210-212°C

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.04(3H, s), 2.93-3.02(4H, m), 3.55(2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.69(2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 6.92(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.58(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

IR (FT-200), KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1615, 1580, 1440, 1340, 1280, 1260, 1170, 730.

【0058】参考例27

1-アセチル-4-(3-ヒドロキシベンゾイル)ピペラジン

参考例10と同様にして題記化合物を得た。白色アモルファス粉末 (540mg, 98%)

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.14(3H, s), 3.51-3.61(8H, m), 6.84-6.91(3H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 2.20(1H, brs).

IR (FT-200), KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1620, 1580, 1435, 1295, 1255.

【0059】参考例28

ベンジル 1-(3-ヒドロキシベンゾイル)-4-ビペリジンカルボキシラート

参考例12と同様にして題記化合物を得た。無色油状物質 (840mg, 73%)

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-2.10 (4H, m), 2.56-2.71(1H, m), 2.98-3.12(2H, m), 3.76(1H, brs), 4.48(1H, brs), 5.14(2H, s), 6.80-6.91(3H, m), 7.15-7.37(6H, m).

IR (FT-200), neat ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1730, 1610, 1580, 1450, 1315, 1175.

【0060】参考例29

ベンジル 1-(4-アセトキシベンゼンスルホニル)-4-ビペリジンカルボキシラート

参考例25と同様にして題記化合物を得た。無色針状晶 (1.94g, 82%)

融点 106-107°C

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75-2.07 (4H, m), 2.24-2.41(1H, m), 2.34(3H, s), 2.51(2H, dt,  $J=2.9, 11.4\text{Hz}$ ), 3.64(2H, td,  $J=4.0, 12.2\text{Hz}$ ), 5.11(2H, s), 7.25-7.33(7H, m), 7.78(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

IR (FT-200), KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1780, 1725, 1200, 1175, 1155.

【0061】参考例30

ベンジル 1-(4-ヒドロキシベンゼンスルホニル)-4-ビペリジンカルボキシラート

参考例26と同様にして題記化合物を得た。無色針状晶 (210mg, 43%)

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.79-2.06 (4H, m), 2.26-2.38(1H, m), 2.49(2H, dt,  $J=2.8, 11.2\text{Hz}$ ), 3.57(2H, td,  $J=3.7, 12.2\text{Hz}$ ), 5.10(2H, s), 6.41(1H, brs), 6.92(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.26-7.35(5H, m), 7.62(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

IR (FT-200), KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3425, 1725, 1335, 1280, 1175, 1150.

【0062】参考例31

(S)-ベンジル 1-(4-ヒドロキシベンゼンスルホニル)-2-ピロリジンカルボキシラート

参考例26と同様にして題記化合物を得た。無色針状晶

(2.33 g, 49%)

融点 118-119℃

元素分析値  $C_{18}H_{19}NO_5S$ として

計算値: C, 59.82; H, 5.30; N, 3.88

実測値: C, 59.77; H, 5.30; N, 3.84

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.71-2.15 (4H, m), 3.25-3.51 (2H, m), 4.36 (1H, dd,  $J=4.3$ , 7.9Hz), 5.17 (2H, s), 6.88 (2H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.36 (5H, s-like), 7.73 (2H, d,  $J=8.8$ Hz).

IR (FT-200), KBr ( $cm^{-1}$ ): 3405, 3305, 1745, 1720, 1585, 1340, 1325, 1290, 1220, 1145, 1095.

【0063】参考例32

(S)-ベンジル 2-(4-ヒドロキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシラート

参考例12と同様にして題記化合物を得た。無色針状晶 (900mg, 46%) 融点 138-139℃

元素分析値  $C_{24}H_{21}NO_4$ として

計算値: C, 74.40; H, 5.46; N, 3.62

実測値: C, 74.33; H, 5.45; N, 3.69

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.18-3.36 (2H, m), 4.57-5.52 (5H, m), 6.70-7.37 (13H, m),

IR (FT-200), KBr ( $cm^{-1}$ ): 1740, 1605, 1580, 1435.

【0064】参考例33

(S)-ベンジル 2-(4-ヒドロキシベンゼンスルホ

元素分析値  $C_{23}H_{21}NO_5S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 63.87; H, 5.13; N, 3.24

実測値: C, 63.57; H, 5.29; N, 3.04

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.21 (2H, d,  $J=4.4$ Hz), 4.46 (1H, d,  $J=15.2$ Hz), 4.68 (1H, d,  $J=15.4$ Hz), 4.80 (1H, d,  $J=12.4$ Hz), 4.96 (1H, d,  $J=12.6$ Hz), 5.05 (1H, t,  $J=4.4$ Hz), 6.80 (2H, d,  $J=8.8$ Hz), 6.98-7.26 (9H, m), 7.68 (2H, d,  $J=8.8$ Hz).

IR (FT-200), KBr ( $cm^{-1}$ ): 3335, 1745, 1325, 1280, 1195, 1175, 1155, 1090, 750.

元素分析値  $C_{25}H_{23}NO_4$ として

計算値: C, 74.80; H, 5.77; N, 3.49

実測値: C, 74.80; H, 5.39; N, 3.31

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.96-3.22 (4H, m), 4.10 (2H, s), 4.90 (1H, s), 5.15 (2H, s), 6.72 (2H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.14 (4H, s-like), 7.27-7.32 (7H, m).

IR (FT-200), KBr ( $cm^{-1}$ ): 1745, 1610, 1590, 1575, 1455, 1435, 1170.

【0066】参考例35

(S)-ベンジル 1-(4-ヒドロキシベンゾイル)-ピロリジン-2-カルボキシラート

参考例12と同様にして題記化合物を得た。白色アモルファス粉末 (5.44 g, 99%)

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.70-2.10 (3H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 3.50-3.85 (2H, m), 4.70-4.80 (1H, m), 5.15-5.25 (2H, m), 6.73 (2H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.00-7.40 (7H, m).

【0067】参考例36

4-(4-ヒドロキシメチルベンゾイル)アニソール

【0065】参考例34

ベンジル [N-(4-ヒドロキシベンゾイル)-N-(インダン-2-イル)]アミノアセタート

参考例12と同様にして題記化合物を得た。無色プリズム晶 (830mg, 37%)

融点 164-166℃

4-(4-メチルベンゾイル)アニソール (4.52 g)、N-ブロモコハク酸イミド (NBS) (3.57 g)、2,2-アゾビスイソブチロニトリル (0.16 g)の四塩化炭素溶液 (40ml)を2日間加熱還流させた。冷却後、不溶物をろ過して除き、クロロホルムで洗浄後、ろ液を濃縮し、濃縮液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥した ( $MgSO_4$ ) 後減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=2:1)で精製した。得られた淡黄色油状物 (7.41 g)をジオキサン (60ml)-水 (40ml)の混合溶媒に溶かし、炭酸カルシウム (4.41 g)を加え、2日間加熱還流した。冷却後、不溶物をろ過して除き、ろ液を濃縮した。濃縮後に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸水素カリウム水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥した ( $MgSO_4$ )。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エ

チル：ヘキサン＝1：2）で精製すると題記化合物（2.82g）が無色固体として得られた。

融点 121-123℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.80-1.95(1H, br), 3.89(3H, s), 4.80(2H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.96(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.42(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.76(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.82(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

【0068】参考例37

4-(4-ホルミルベンゾイル)アニソール

4-(4-ヒドロキシメチルベンゾイル)アニソール(0.13g)のDMF(20ml)溶液に4Aモレキュラーシーブス(1.0g)及びジクロム酸ピリジニウム(1.0g)を加え、室温で6日間撹拌した。不溶物をろ過して除き、ろ液を減圧下留去した。残留物に水を加え、1N塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥( $\text{MgSO}_4$ )後、濃縮した。濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：2)に付すと題記化合物(70mg)が無色固体として得られた。

融点 109-111℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.90(3H, s), 6.98(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.83(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.87(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.99(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 10.13(1H, s).

【0069】参考例38

4-(4-メトキシベンゾイル)安息香酸

4-(4-ホルミルベンゾイル)アニソール(0.07g)を水(10ml)に懸濁させ、過マンガン酸カリウム(0.17g)を加え、5.5時間加熱撹拌した。冷却後、1N塩酸を加え、酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、乾燥した( $\text{MgSO}_4$ )。溶媒を留去すると題記化合物(0.04g)が無色結晶として得られた。

融点 253-253.5℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.91(3H, s), 7.06(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.81(4H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.16(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

【0070】参考例39

4-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸

元素分析値  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ として

計算値：C, 69.15； H, 4.44； N, 4.74

実測値：C, 69.09； H, 4.55； N, 4.66

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.49(2H, s), 7.26-7.60(7H, m), 8.13-8.30(2H, m), 8.41(1H, s).

FT-IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3035, 2943, 2891, 2626, 2540, 1753, 1674, 1608, 1554, 1487, 1456, 1391, 1358, 1355, 1288, 1240, 1213, 1198.

【0073】実施例1

4-(4-アセチルピペラジノカルボニル)フェニル3-インドリルアセタート(化合物1)

N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(415mg)

4-(4-メトキシベンゾイル)安息香酸(1.88g)の酢酸(50ml)溶液に57%ヨウ化水素酸水溶液(25ml)を加え、5.5時間還流した。冷却後、氷を加え、減圧下で酢酸を除いた。残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和亜硫酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄後乾燥した( $\text{MgSO}_4$ )。溶媒を留去し、トルエンで共沸させると題記化合物(1.55g)が淡黄色固体として得られた。

融点 239-240℃

$^1\text{H-NMR}$  (アセトン- $d_6$ )  $\delta$  : 6.98(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.79(4H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.18(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

【0071】参考例40

ベンジル 4-(4-ヒドロキシベンゾイル)ベンゾアート

参考例18と同様にして4-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸(1.50g)から題記化合物(1.71g)が無色固体として得られた。

融点 152.5-153.5℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.41(2H, s), 5.58(1H, br), 6.91(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.35-7.50(5H, m), 7.77(4H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.17(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

【0072】参考例41

1-ベンジルオキシカルボニルインドール-3-カルボン酸

窒素気流中-78℃でn-ブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液, 3.23ml)をインドール-3-カルボン酸(4.88g)のテトラヒドロフラン(170ml)に加え、5分間撹拌した。反応混合物にベンジルクロロホルマート(4.31ml)を加え、-78℃で30分間ついで室温で30分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチル(3×100ml)で抽出した。抽出液をあわせ、水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥した( $\text{MgSO}_4$ )。溶媒を減圧下に除き、得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶すると題記化合物(8.78g)が無色プリズム晶として得られた。

融点 172-173℃

を3-インドール酢酸(352mg), 1-アセチル-4-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピペラジンのジクロロメタン(20ml)溶液に0℃で加え、室温で6時間かき混ぜた。不溶物をセライトでろ過して除き、ろ液をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン＝2：1→酢酸エチル→酢酸エチル-メタノール＝10：1)に付して精製すると題記化合物(561mg)がアモルファス粉末として得られた。

元素分析値  $C_{23}H_{23}N_3O_4 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 66.65; H, 5.84; N, 10.14

実測値: C, 66.58; H, 5.71; N, 10.05

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.12(3H, s), 3.28-3.85(8H, m), 4.04(2H, s), 7.05-7.51(5H, m), 7.35-7.50(3H, m), 7.70(1H, d,  $J=8.2Hz$ ), 8.31(1H, brs).

FT-IR  $\nu_{max}cm^{-1}$  (KBr): 3350, 3020, 2449, 1765, 1720, 1630, 1529, 1500, 1454, 1427.

#### 【0074】実施例2

ベンジル 1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-4-ピペリジンカルボキシラート(化合物2)

N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(209mg)を3-インドール酢酸(175mg), ベンジル 1-(4-ヒドロキシベンゾイル)-4-ピペリジンカルボキシラート(339mg)のジクロロメタン(10ml)-ジメチルホルムアミド(1ml)溶液に0℃で加え、室温で16時間撹拌した。不溶物をセライトでろ過して除き、ろ液をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=1:4→1:1)に付して精製するとベンジル 1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-4-ピペリジンカルボキシラート及び回収されたベンジル 1-(4-ヒドロキシベンゾイル)-4-ピペリジンカルボキシラートが無色油状物として得られた。この混合物をジクロロメタン(6ml)溶液にトリエチルアミン(0.15ml)及びtert-ブチルジメチルシリルクロリド(150mg)を加え、室温で3

時間かき混ぜた。混合物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=1:4→1:1)に付して精製するとベンジル 1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-4-ピペリジンカルボキシラート(400mg)及びベンジル 1-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾイル]-4-ピペリジンカルボキシラート(88mg)がそれぞれ無色油状物として得られた。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.55-2.10(6H, m), 2.52-2.71(1H, m), 2.90-3.15(2H, m), 4.03(2H, s), 5.13(2H, s), 7.04-7.22(13H, m), 7.70(1H, d,  $J=7.4Hz$ ), 8.27(1H, brs).

FT-IR  $\nu_{max}cm^{-1}$  (KBr): 3400, 3061, 2954, 2861, 1732, 1614, 1456, 1203, 1167.

#### 【0075】実施例3

1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-4-ピペリジンカルボン酸(化合物3)

ベンジル 1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-4-ピペリジンカルボキシラート(188mg)及び10%パラジウム炭素(20mg)のメタノール(6ml)溶液を水素気流下、室温で50分撹拌した。触媒をセライトでろ過して除き、ろ液を減圧下で濃縮し、残留物にジイソプロピルエーテルを加えると題記化合物(135mg)が白色粉末として得られた。

元素分析値  $C_{23}H_{22}N_2O_5 \cdot 1.6H_2O$ として

計算値: C, 63.47; H, 5.84; N, 6.43

実測値: C, 63.26; H, 5.52; N, 6.11

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 1.38-1.65(2H, m), 1.70-1.97(2H, m), 2.49-2.64(1H, m), 2.85-3.15(2H, m), 3.40-3.60(1H, m), 4.06(2H, s), 4.15-4.45(1H, m), 6.99-7.25(4H, m), 7.35-7.50(4H, m), 7.61(1H, d,  $J=7.6Hz$ ).

FT-IR  $\nu_{max}cm^{-1}$  (KBr): 3400, 2926, 1749, 1734, 1716, 1616, 1605, 1576, 1458, 1203, 1167.

#### 【0076】実施例4

ベンジル 1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]ピペリジンアセタート(化合物4)

実施例2と同様にしてベンジル 1-(4-ヒドロキシベンゾイル)-4-ピペリジンアセタート(339mg)から題記化合物(419mg)が無色油状物として得られた。

元素分析値  $C_{24}H_{24}N_2O_5 \cdot 0.3H_2O$ として

計算値: C, 67.69; H, 5.82; N, 6.58

実測値: C, 67.75; H, 5.76; N, 6.32

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 1.05-1.32(2H, m), 1.86-2.08(2H, m), 2.18(2H, d,  $J=7Hz$ ), 2.65-3.10(2H, m), 3.45-3.64(1H, m), 4.05(2H, s), 4.20-4.55(1

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.05-1.40(2H, m), 1.55-1.90(2H, m), 1.95-2.20(1H, m), 2.32(2H, d,  $J=7Hz$ ), 2.65-3.08(2H, m), 3.60-3.85(1H, m), 4.03(2H, s), 4.55-4.75(1H, m), 5.12(2H, s), 7.05-7.45(13H, m), 7.71(1H, d,  $J=7.4Hz$ ), 8.25(1H, brs).

FT-IR  $\nu_{max}cm^{-1}$  (neat): 3402, 3261, 2931, 1738, 1614, 1583, 1454, 1340, 1315.

#### 【0077】実施例5

1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]ピペリジン酢酸(化合物5)

実施例3と同様にしてベンジル 1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]ピペリジンアセタート(419mg)から題記化合物(298mg)が白色粉末として得られた。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.05-1.32(2H, m), 1.86-2.08(2H, m), 2.18(2H, d,  $J=7Hz$ ), 2.65-3.10(2H, m), 3.45-3.64(1H, m), 4.05(2H, s), 4.20-4.55(1

FT-IR  $\nu_{max}cm^{-1}$  (KBr): 3406, 3061, 2931, 17

55, 1716, 1601, 1593, 1456, 1211, 1165.

【0078】実施例6

ベンジル 1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-4-ピペラジンアセタート(化合物6)  
実施例2と同様にしてベンジル 4-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピペラジン-1-アセタート(372mg)から題記化合物(453mg)が無色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.45-2.75(4H, m), 3.31(2H, s), 3.35-3.90(4H, m), 4.40(2H, s), 5.17(2H, s), 7.06-7.45(13H, m), 7.70(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 8.33(1

元素分析値  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 62.86; H, 5.73; N, 9.56

実測値: C, 62.68; H, 5.90; N, 9.85

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.50-2.75(4H, m), 3.30-3.70(4H, m), 4.06(2H, s), 6.98-7.24(4H, m), 7.30-7.48(1H, m), 7.61(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ).

$\text{FT-IR}$   $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{KBr}$ ): 3388, 3149, 3061, 1749, 1716, 1734, 1653, 1635, 1618, 1506, 1458, 1373, 1284, 1203, 1117.

【0080】実施例8

元素分析値:  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 69.72; H, 5.85; N, 8.41

実測値: C, 69.79; H, 5.60; N, 8.15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.53(3H, s), 3.23-3.50(4H, m), 3.55-3.91(4H, m), 4.05(2H, s), 6.87(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.10-7.52(8H, m), 7.71(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.90(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.28(1H, brs).

$\text{FT-IR}$   $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{KBr}$ ): 3209, 3057, 2923, 1761, 1668, 1597, 1558, 1440, 1358, 1286, 1194.

【0081】実施例9

4-[4-アセチルピペラジン-1-イルスルホニル]フェニル 3-インドリルアセタート(化合物9)  
N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(0.22g)を3-インドール酢酸(0.19g), 4-アセチル-1-(4-ヒドロキシベンゼンスルホニル)ピペラジン(0.30g)及びジメチルアミノピリジン(13mg)のピリジン溶液に加え、室温で22時間かき混ぜた。反応液を濃縮乾固し、水及び酢酸エチルで希釈し、不溶物をろ去した。ろ液を分液し、有機層を水洗し乾燥した( $\text{MgSO}_4$ )。溶媒を留去して得られた粗結晶をアセトン-ヘキサンから再結晶して、題記化合物(0.18g)を無色針状晶として得た。

融点 203-206°C

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.03(3H, s), 2.96-3.03(4H, m), 3.58(2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.68(2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 4.06(2H, s), 7.13-7.29(5H, m), 7.41(1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.67-7.75(3H, m), 8.69(1H, brs).

H, brs).

$\text{FT-IR}$   $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{neat}$ ): 3400, 3061, 2919, 2861, 2851, 1745, 1740, 1622, 1606, 1435, 1261, 1163.

【0079】実施例7

1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-4-ピペラジン酢酸(化合物7)  
ベンジル [4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-4-ピペラジンアセタート(453mg)を用い、実施例3と同様にして題記化合物(356mg)を白色粉末として得た。

4-[4-(4-アセチルフェニル)ピペラジノカルボニル]フェニル 3-インドリルアセタート(化合物8)

1-(4-アセチルフェニル)-4-(4-ヒドロキシルベンゾイル)ピペラジン(324mg)を用い、実施例1と同様にして題記化合物(71mg)をアモルファス粉末として得た。

$\text{IR}$  ( $\text{FT-200}$ ),  $\text{KBr}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3410, 3280, 1750, 1645, 1630, 1350, 1205, 1160, 1135, 1120.

【0082】実施例10

3-(4-アセチルピペラジノカルボニル)フェニル 3-インドリルアセタート(化合物10)  
N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(0.66g)を1-アセチル-4-(3-ヒドロキシベンゾイル)ピペラジン(0.53g), 3-インドール酢酸(0.56g)及びジメチルアミノピリジン(26mg)のピリジン(20ml)溶液に加え、室温で24時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、水及び酢酸エチルを加え、不溶物をろ去した。ろ液を分液し、有機層を水洗後、乾燥した( $\text{MgSO}_4$ )。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=3:1→酢酸エチル-メタノール=10:1)で精製すると題記化合物(0.62g)が白色アモルファス粉末として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.11(3H, s), 3.47-3.59(8H, m), 4.03(2H, s), 7.12-7.45(8H, m), 7.69(1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 8.26(1H, brs).

$\text{IR}$  ( $\text{FT-200}$ ),  $\text{KBr}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1750, 1645, 1630, 1460, 1425, 1255, 1115.

【0083】実施例11

ベンジル 1-[3-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-4-ピペラジノカルボキシラート(化合物

11)

ファス粉末(440mg, 66%)

実施例10と同様にして化合物11を得た。白色アモル元素分析値  $C_{30}H_{29}N_3O_4 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 71.41; H, 5.99; N, 8.33

実測値: C, 71.22; H, 6.05; N, 8.09

 $^1H-NMR$  (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.63-2.05 (4H, m), 2.53-2.68(1H, m), 2.94-3.18(2H, m), 3.90(1H, s), 3.80-4.30(2H, brs), 5.13(2H, s), 7.13-7.63 (14H, m), 8.43(1H, s).IR (FT-200), KBr ( $cm^{-1}$ ): 1730, 1605, 1535, 1520, 1455, 1440.元素分析  $C_{23}H_{22}N_2O_5 \cdot 0.5AcOEt \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 65.35; H, 5.92; N, 6.10

実測値: C, 65.62; H, 5.76; N, 6.35

 $^1H-NMR$  (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.58-2.10 (4H, m), 2.50-2.63(1H, m), 2.96-3.10(2H, m), 3.65-3.70(1H, s), 4.02(2H, s), 7.10-7.43(8H, m), 7.67-7.71(1H, m), 8.45(1H, brs).IR (FT-200), KBr ( $cm^{-1}$ ): 1735, 1720, 1605, 1580, 1455, 1205, 1135, 1115, 745.

## 【0085】実施例13

元素分析値  $C_{29}H_{28}N_2O_6S$ として

計算値: C, 65.40; H, 5.30; N, 5.26

実測値: C, 65.32; H, 5.28; N, 5.00

 $^1H-NMR$  (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.73-2.05 (4H, m), 2.24-2.38(1H, m), 2.47(2H, dt,  $J=3.2, 11.3$  Hz), 3.61(2H, td,  $J=3.6, 12.0$  Hz), 4.05(2H, s), 5.09(2H, s), 7.15-7.43(11H, m), 7.68-7.75(3H, m), 8.17(1H, brs).IR (FT-200), KBr ( $cm^{-1}$ ): 1720, 1340, 1210, 1160, 1130, 1105, 1090.元素分析値  $C_{22}H_{22}N_2O_6S$ として

計算値: C, 59.72; H, 5.01; N, 6.33

実測値: C, 59.56; H, 5.12; N, 6.20

 $^1H-NMR$  (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.76-2.05 (4H, m), 2.18-2.32(1H, m), 2.48(2H, dt,  $J=2.9, 11.2$  Hz), 3.60(2H, td,  $J=4.0, 11.8$  Hz), 4.06(2H, s), 7.12-7.44(6H, m), 7.67-7.77(3H, m), 9.01(1H, brs).IR (FT-200), KBr ( $cm^{-1}$ ): 3465, 1755, 1705, 1340, 1195, 1170, 1160, 1140, 925, 745.元素分析値  $C_{23}H_{22}N_2O_5$ として

計算値: C, 67.97; H, 5.46; N, 6.89

実測値: C, 67.65; H, 5.44; N, 7.03

 $^1H-NMR$  (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.13(3H, m), 3.56(8H, bd,  $J=23.1$  Hz), 3.99(2H, d,  $J=1.1$  Hz), 7.16(2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.25-7.75(3H, m), 8.17(1H, brs).IR (FT-200), KBr ( $cm^{-1}$ ): 1720, 1340, 1210, 1160, 1130, 1105, 1090.

## 【0088】実施例16

## 【0084】実施例12

1-[3-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-4-ピペリジンカルボン酸(化合物12)実施例3と同様にして化合物12を得た。白色アモルファス粉末(870mg, 74%)ベンジル 1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゼンスルホニル]-4-ピペリジンカルボキシラート(化合物13)実施例10と同様にして化合物13を得た。無色プリズム晶(320mg, 50%)

融点 109-111°C

## 【0086】実施例14

1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゼンスルホニル]-4-ピペリジンカルボキシラート(化合物14)実施例3と同様にして化合物14を得た。無色針状晶(200mg, 77%)

融点 199-201°C

## 【0087】実施例15

4-(4-アセチルピペラジノカルボニル)フェニル3-ベンゾフラニルアセタート(化合物15)実施例10と同様にして化合物15を得た。無色プリズム晶(650mg, 46%)

融点 114-116°C

ベンジル 1-[4-(3-ベンゾフラニルアセトキシ)ベンゾイル]-4-ピペリジンカルボキシラート(化合物16)実施例10と同様にして化合物16を得た。無色針状晶(720mg, 63%)

融点 146-147°C

元素分析値  $C_{30}H_{27}NO_6$ として

計算値: C, 72.42; H, 5.47; N, 2.82

実測値: C, 72.14; H, 5.45; N, 2.68

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.62-2.10 (4H, m), 2.56-2.72(1H, m), 2.96-3.13(2H, m), 3.75(1H, brs), 3.98(2H, d,  $J=1.0$ Hz), 4.50(1H, brs), 5.14(2H, s), 7.13(2H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.27-7.67(11H, m), 7.73(1H, s).

IR (FT-200), KBr ( $cm^{-1}$ ): 1750, 1735, 1215, 1145.

【0089】実施例17

1-[4-(3-ベンゾフラニルアセトキシ)ベンゾイル]-4-ピペリジincarボン酸(化合物17)

実施例3と同様にして化合物17を得た。無色針状晶 (95mg, 19%)

融点 192-195°C

元素分析値  $C_{23}H_{21}NO_6 \cdot 0.2H_2O$ として

計算値: C, 67.21; H, 5.25; N, 3.41

実測値: C, 67.08; H, 5.38; N, 3.31

$^1H$ -NMR (200MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 1.40-1.62(2H, m), 1.76-1.92(2H, m), 1.92-2.13(1H, m), 2.93-3.12(2H, m), 3.55(1H, brs), 4.14(2H, s), 4.35(1H, brs), 7.20-7.47(6H, m), 7.60(1H, dd,  $J=2.0$ , 6.8Hz), 7.72-7.76(1H, m), 8.02(1H, s).

IR (FT-200), KBr ( $cm^{-1}$ ): 1755, 1700, 1620, 1215, 1140.

【0090】実施例18

ベンジル 1-[4-(3-ベンゾチオフェニルアセトキシ)ベンゾイル]-4-ピペリジincarボキシラート(化合物18)

実施例10と同様にして化合物18を得た。無色針状晶 (1.08g, 71%)

融点 113-115°C

元素分析値  $C_{30}H_{27}NO_5S$ として

計算値: C, 70.16; H, 5.30; N, 2.73

実測値: C, 69.99; H, 5.25; N, 2.59

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.64-2.04 (4H, m), 2.56-2.70(1H, m), 2.94-3.10(2H, m), 3.75(1H, brs), 4.13(2H, s), 4.45(1H, brs), 5.14(2H, s), 7.11(2H, d,  $J=8.6$ Hz), 7.35-7.48(10H, m), 7.84-7.92(2H, s).

IR (FT-200), KBr ( $cm^{-1}$ ): 1755, 1730, 1620, 1215, 1175, 1140.

【0091】実施例19

1-[4-(3-ベンゾチオフェニルアセトキシ)ベンゾイル]-4-ピペリジincarボン酸(化合物19)

実施例3と同様にして化合物19を得た。無色針状晶 (150mg, 19%)

融点 150-151°C

元素分析値  $C_{23}H_{21}NO_5 \cdot 0.4H_2O$ として

計算値: C, 64.14; H, 5.10; N, 3.25

実測値: C, 64.07; H, 5.22; N, 3.55

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.70-2.20 (4H, m), 2.52-2.65(1H, m), 3.00-3.14(2H, m), 3.75(1H, brs), 4.13(2H, s), 4.45(1H, brs), 7.11(2H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.38-7.48(5H, m), 7.83-7.92(2H, m).

IR (FT-200), KBr ( $cm^{-1}$ ): 1755, 1700, 1620, 1215, 1140.

【0092】実施例20

ベンジル 1-[4-(3-(1-メチル)インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-4-ピペリジincarボキシラート(化合物20)

実施例10と同様にして化合物20を得た。淡黄色油状物 (1.08g, 71%)

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.63-2.02

元素分析値  $C_{24}H_{24}N_2O_5 \cdot 3/4 H_2O$ として

計算値: C, 66.42; H, 5.92; N, 6.46

実測値: C, 66.31; H, 5.82; N, 6.28

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.64-2.04

(4H, m), 2.58-2.70(1H, m), 2.94-3.10(2H, m), 3.75(1H, brs), 3.80(3H, s), 4.02(2H, s), 4.45(1H, brs), 5.14(2H, s), 7.09-7.41(14H, m), 7.69(1H, dd,  $J=1.0$ , 7.8Hz).

IR (FT-200), neat ( $cm^{-1}$ ): 1755, 1730, 1635, 1240, 1200, 1165, 1155, 1130, 1110.

【0093】実施例21

1-[4-(3-(1-メチル)インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-4-ピペリジincarボン酸(化合物21)

実施例3と同様にして化合物21を得た。白色アモルファス粉末 (640mg, 75%)

融点 79-82°C

(4H, m), 2.52-2.68(1H, m), 2.98-3.14(2H, m), 3.79(3



H, s), 3.80(1H, brs), 4.02(2H, s), 4.50(1H, brs), 7.09-7.41(8H, m), 7.69(1H, dd, J=1.2, 7.6Hz).  
IR (FT-200), KBr (cm<sup>-1</sup>): 1755, 1730, 1605, 1580, 1470, 1450, 1200, 1165, 1110.

【0094】実施例22

ベンジル 1-[4-(1-インドリルアセトキシ)ベ

元素分析値 C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>として

計算値: C, 72.56; H, 5.68; N, 5.64

実測値: C, 72.30; H, 5.88; N, 5.87

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.63-2.03 (4H, m), 2.55-2.70(1H, m), 2.95-3.10(2H, m), 3.73(1H, brs), 4.45(1H, brs), 5.12(2H, s), 5.14(2H, s), 6.61(1H, d, J=3.2Hz), 7.18-7.42(13H, m), 7.67(1H, dd, J=1.3, 7.5Hz).

IR (FT-200), KBr (cm<sup>-1</sup>): 1765, 1730, 1620, 1215, 1175, 1140.

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>として

計算値: C, 67.97; H, 5.46; N, 6.89

実測値: C, 67.80; H, 5.61; N, 6.91

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.80-1.95(4H, m), 2.45-2.60(1H, m), 3.00(2H, brs), 3.55(1H, brs), 4.40(1H, brs), 5.46(2H, s), 6.51(1H, d, J=3.4Hz), 7.02-7.29(4H, m), 7.43-7.59(5H, m).

IR (FT-200), KBr (cm<sup>-1</sup>): 1770, 1700, 1620, 1470, 1215, 1175, 1140.

【0096】実施例24

4-(4-アセチルピペラジノカルボニル)フェニル 2,3-ジヒドロ-3-(1-メチル)インドールアセ

タート (化合物24)  
実施例10と同様にして化合物24を得た。白色アモル

ファス粉末 (740mg, 59%)

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.14(3H,

元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>として

計算値: C, 68.72; H, 6.01; N, 10.02

実測値: C, 68.52; H, 6.09; N, 10.05

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.13(3H, s), 3.20-3.70(8H, m), 3.80(3H, s), 4.02(2H, s), 7.11-7.44(7H, m), 7.69(1H, d, J=7.8Hz).

IR (FT-200), KBr (cm<sup>-1</sup>): 1760, 1630, 1465, 1430, 1255, 1205, 1125.

【0098】実施例26

ベンジル 1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゼンスルホニル]-2-ピロリジンカルボキシラート (化合物26)

実施例10と同様にして化合物26を得た。淡黄色油状物 (1.17g, 81%)

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.75-2.10

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S · 0.5 AcOEtとして

計算値: C, 58.46; H, 5.12; N, 5.93

実測値: C, 58.11; H, 5.05; N, 6.16

ンゾイル]-4-ビペリジンカルボキシラート (化合物22)

実施例10と同様にして化合物22を得た。無色針状晶 (770mg, 52%)

融点 143-145℃

【0095】実施例23

1-[4-(1-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-4-ビペリジンカルボキシラート (化合物23)

実施例3と同様にして化合物23を得た。無色針状晶 (400mg, 70%)

融点 196-198℃

s), 2.78(3H, s), 2.86-3.19(3H, m), 3.45-3.90(10H, m), 6.54(1H, d, J=7.6Hz), 6.73(1H, dt, J=1.0, 7.4Hz), 7.12-7.20(4H, m), 7.47(2H, d, J=8.6Hz).

IR (FT-200), KBr (cm<sup>-1</sup>): 1755, 1645, 1605, 1460, 1425, 1250, 1200, 1130.

【0097】実施例25

4-(4-アセチルピペラジノカルボニル)フェニル 3-(1-メチル)インドールアセタート (化合物25)

実施例10と同様にして化合物25を得た。無色針状晶 (520mg, 42%)

融点 142-144℃

(4H, m), 3.25-3.52(2H, m), 4.05(2H, s), 4.37(1H, d, J=4.1, 7.9Hz), 5.13(2H, s), 7.13-7.44(11H, m), 7.70(1H, d, J=7.8Hz), 7.85(2H, d, J=8.8Hz), 8.20(1H, brs).

IR (FT-200), neat (cm<sup>-1</sup>): 3405, 1750, 1340, 1240, 1205, 1155, 1115, 1010, 745.

【0099】実施例27

1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゼンスルホニル]-2-ピロリジンカルボキシラート (化合物27)

実施例3と同様にして化合物27を得た。淡赤色アモルファス粉末 (480mg, 45%)

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70-2.10 (4H, m), 3.22-3.54 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.24 (1H, d,  $J=4.9, 6.7\text{Hz}$ ), 7.13-7.27 (5H, m), 7.41 (1H, dd,  $J=1.4, 7.4\text{Hz}$ ), 7.68 (2H, dd,  $J=1.4, 7.0\text{Hz}$ ), 7.87 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

IR (FT-200), KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1750, 1735, 1340, 1235, 1205, 1155, 1110.

#### 【0100】実施例28

(S)-ベンジル 2-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシラート (化合物28)

実施例10と同様にして化合物28を得た。淡褐色油状物 (650mg, 92%)

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.05-3.31 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.47-5.55 (5H, m), 6.90-7.48

元素分析値  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 69.97; H, 5.00; N, 6.04

実測値: C, 69.71; H, 5.23; N, 6.09

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.05-3.46 (2H, m), 4.04 (2H, s), 4.51-5.30 (3H, m), 6.87-7.40 (12H, m), 8.26-8.30 (1H, m).

IR (FT-200), KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1745, 1735, 1605, 1430, 1205, 1105.

#### 【0102】実施例30

ベンジル 2-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゼンスルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシラート (化合物30)

実施例10と同様にして化合物30を得た。淡褐色油状物 (950mg, 69%)

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.21 (2H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 4.04 (2H, s), 4.49 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ),

元素分析値  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 62.51; H, 4.64; N, 5.61

実測値: C, 62.46; H, 4.88; N, 5.38

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.14 (2H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 4.04 (2H, s), 4.43 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 4.66 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 4.93 (1H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 6.96-7.26 (9H, m), 7.39 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.79 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, brs).

IR (FT-200), KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1740, 1730, 1335, 1205, 1155, 1115, 1100, 745.

元素分析値  $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 75.01; H, 5.43; N, 5.00

実測値: C, 74.84; H, 5.37; N, 5.14

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.93-3.13 (4H, m), 4.03 (2H, s), 4.10 (2H, s), 4.75 (1H, s), 5.16 (2H, s), 7.13-7.47 (17H, m), 7.70 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, brs).

IR (FT-200), KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1750, 1620, 1200, 1185, 1165, 1

(17H, m), 7.72 (1H, m), 8.23 (1H, brs).

IR (FT-200), neat ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1740, 1630, 1420, 1240, 1200, 1170, 1115, 745.

#### 【0101】実施例29

(S)-2-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (化合物29)

(S)-ベンジル 2-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシラート (化合物28) (600mg) のメタノール (5ml) -酢酸エチル (1ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (200mg) を加え、水素雰囲気下、室温で22時間攪拌した。触媒をセライトでろ過して除き、ろ液を減圧下で濃縮し、化合物29 (280mg) を淡赤色アモルファス粉末として得た。

4.69 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 4.71 (1H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 4.94 (1H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 5.05 (1H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 6.91-7.28 (14H, m), 7.40 (1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.79 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, brs). IR (FT=200), neat ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1755, 1740, 1205, 1200, 1115, 745.

#### 【0103】実施例31

2-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゼンスルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (化合物31)

実施例3と同様にして化合物31を得た。淡赤色アモルファス粉末 (350mg, 44%)

#### 【0104】実施例32

ベンジル [N-(インダン-2-イル)-N-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]アミノ]アセタート (化合物32)

実施例10と同様にして化合物32を得た。無色針状晶 (810mg, 72%)

融点 173-175℃

135, 1115.

#### 【0105】実施例33

[N-(インダン-2-イル)-N-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]]アミノ酢酸 (化合物33)

実施例3と同様にして化合物33を得た。淡赤色アモル

ファス粉末 (490mg, 76%)

元素分析値  $C_{28}H_{24}N_2O_5 \cdot 0.7H_2O$ として

計算値: C, 69.90; H, 5.32; N, 5.82

実測値: C, 69.79; H, 5.47; N, 5.56

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.98-3.14 (4H, m), 4.02(2H, s), 4.07(2H, s), 4.77(1H, s), 7.11-7.26(9H, m), 7.38(1H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.49(2H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.69(1H, d,  $J=7.0$ Hz), 8.20(1H, brs).

IR (FT-200), KBr ( $cm^{-1}$ ): 1750, 1735, 1605, 1460, 1200, 1165, 1115, 745.

【0106】実施例34

ベンジル 1-[4-[1-(1-メチルインドール-3-イル)シクロペンタンカルボニルオキシ]ベンゾイル]-4-ピペラジンカルボキシラート (化合物34)  
実施例10と同様にして化合物34を得た。無色油状物 (240mg, 20%)

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.60-2.02

元素分析値  $C_{28}H_{30}N_2O_5 \cdot 0.4H_2O$ として

計算値: C, 69.81; H, 6.44; N, 5.81

実測値: C, 69.98; H, 6.82; N, 5.78

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.60-2.04 (8H, m), 2.14-2.30(2H, m), 2.52-2.68(1H, m), 2.72-2.86(2H, m), 2.94-3.12(2H, m), 3.70(1H, brs), 3.79(3H, s), 4.50(1H, brs), 6.90(2H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.04(1H, s), 7.09-7.33(5H, m), 7.77(1H, d,  $J=8.2$ Hz).

IR (FT-200), KBr ( $cm^{-1}$ ): 1745, 1605, 1470, 1450, 1200, 1165, 1140, 745.

【0108】実施例36

ベンジル 1-[4-[2-(1-メチルインドール-3-イル)プロピオニルオキシ]ベンゾイル]-4-ピペラジンカルボキシラート (化合物36)

実施例10と同様にして化合物36を得た。無色油状物 (0.40g, 63%)

元素分析値  $C_{25}H_{26}N_2O_5 \cdot 0.3H_2O$ として

計算値: C, 68.26; H, 6.09; N, 6.37

実測値: C, 68.18; H, 5.95; N, 6.28

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.72(3H, d,  $J=7.0$ Hz), 1.60-2.10(4H, m), 2.52-2.67(1H, m), 2.96-3.14(2H, m), 3.75(1H, brs), 3.79(3H, s), 4.26(1H, q,  $J=7.2$ Hz), 4.45(1H, brs), 7.01-7.38(8H, m), 7.75(1H, d,  $J=7.8$ Hz).

IR (FT-200), KBr ( $cm^{-1}$ ): 1755, 1730, 1605, 1205, 1165, 1140.

【0110】実施例38

4-(4-アセチルピペラジノカルボニル)フェニル 1-インダンカルボキシラート (化合物38)

実施例10と同様にして化合物38を得た。淡褐色油状物 (71mg, 36%)

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.14(3H, s), 2.40-2.70(2H, m), 2.90-3.30(2H, m), 3.40-3.80(8H, m), 4.31(1

(8H, m), 2.14-2.28(2H, m), 2.52-2.68(1H, m), 2.72-2.84(2H, m), 2.90-3.08(2H, m), 3.75(1H, brs), 3.77(3H, s), 4.45(1H, brs), 5.13(2H, s), 6.89(2H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.03(1H, s), 7.08-7.34(10H, m), 7.77(1H, d,  $J=7.6$ Hz).

IR (FT-200), neat ( $cm^{-1}$ ): 2950, 1730, 1630, 1605, 1450, 1435, 1315, 1200, 1165, 1140, 745.

【0107】実施例35

1-[4-[1-(1-メチルインドール-3-イル)シクロペンタンカルボニルオキシ]ベンゾイル]-4-ピペラジンカルボン酸 (化合物35)

実施例3と同様にして化合物35を得た。白色アモルファス粉末 (140mg, 78%)

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.73(3H, d,  $J=7.2$ Hz), 1.60-2.02(4H, m), 2.53-2.70(1H, m), 2.93-3.10(2H, m), 3.75(1H, brs), 3.79(3H, s), 4.27(1H, q,  $J=7.0$ Hz), 4.45(1H, brs), 5.14(2H, s), 7.01-7.35(13H, m), 7.76(1H, dd,  $J=1.1, 7.7$ Hz).

IR (FT-200), neat ( $cm^{-1}$ ): 1755, 1730, 1630, 1200, 1165, 1140, 1120, 1075, 1040, 1010.

【0109】実施例37

1-[4-[2-(1-メチルインドール-3-イル)プロピオニルオキシ]ベンゾイル]-4-ピペラジンカルボン酸 (化合物37)

実施例3と同様にして化合物37を得た。白色アモルファス粉末 (0.22g, 69%)

H, t,  $J=7$ Hz), 7.10-7.60(8H, m).

【0111】実施例39

4-(4-アセチルピペラジノカルボニル)フェニル テトラリン-1-アセタート (化合物39)

実施例10と同様にして化合物39を得た。淡黄色油状物 (0.38g, 22%)

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.75-2.10(5H, m), 2.14(3H, s), 2.65-3.00(3H, m), 3.30-3.80(8H, m), 7.00-7.30(6H, m), 7.46(2H, d,  $J=8.6$ Hz).

【0112】実施例40

4-(4-アセチルピペラジノカルボニル)フェニル インダン-1-アセタート (化合物40)

実施例10と同様にして化合物40を得た。黄色油状物 (1.23g, 53%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.80-1.95(1H, m), 2.14(3H, s), 2.40-2.55(1H, m), 2.65-2.80(1H, m), 2.85-3.10(2H, m), 3.30-3.80(8H, m), 7.10-7.30(6H, m), 7.46(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

【0113】実施例41

4-(4-アセチルピペラジノカルボニル)フェニル 1-ベンジルインドリン-2-カルボキシラート(化合物41)

実施例10と同様にして化合物41を得た。白色アモルファス粉末(1.29g, 23%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.13(3H, s), 3.30-3.70(10H, m), 4.35-4.65(3H, m), 6.51(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.73(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.95-7.15(4H, m), 7.25-7.45(7H, m).

【0114】実施例42

4-(4-アセチルピペラジノカルボニル)フェニル 1-(2-プロペニル)インドリン-2-カルボキシラート(化合物42)

実施例10と同様にして化合物42を得た。淡黄色アモルファス粉末(90mg, 39%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.13(3H, s), 3.25-3.95(12H, m), 4.50(1H, dd,  $J=8.4, 10.2\text{Hz}$ ), 5.20-5.40(2H, m), 5.85-6.05(1H, m), 6.57(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.73(1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.05-7.25(4H, m), 7.46(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

【0115】実施例43

4-(4-アセチルピペラジノカルボニル)フェニル 2-tert-ブチルオキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシラート(化合物43)

実施例10と同様にして化合物43を得た。白色アモルファス粉末(1.57g, 52%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50, 1.54(9H, s each), 2.12(3H, s), 3.20-3.80(10H, m), 4.55-4.75(2H, m), 5.03(0.5H, dd,  $J=4.8, 5.2\text{Hz}$ ), 5.33(0.5H, dd,  $J=5.2, 4.0\text{Hz}$ ), 6.80-6.95(2H, m), 7.10-7.40(6H, m).

【0116】実施例44

(S)-ベンジル 1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]ピロリジン-2-カルボキシラート(化合物44)

実施例10と同様にして化合物44を得た。淡褐色油状物(2.74g, 99%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-2.10(3H, m), 2.20-2.40(1H, m), 3.45-3.80(2H, m), 4.03(2H, s), 4.65-4.80(1H, m), 5.10-5.30(2H, m), 7.05-7.40(11H, m), 7.55(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.72(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.35(1H, brs).

【0117】実施例45

(S)-1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]ピロリジン-2-カルボン酸(化合物45)

(S)-ベンジル 1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]ピロリジン-2-カルボキシラート(化合物44)(2.70g)のエタノール(20ml)-酢酸エチル(40ml)溶液に10%パラジウム炭素(530mg)を加えて、水素雰囲気下、室温で16時間撹拌した。触媒をろ過して除き、溶媒を減圧留去した。残留物にジイソプロピルエーテルを加えると化合物45(1.68g)を淡桃色アモルファス粉末として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75-2.40(4H, m), 3.57(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.04(2H, s), 4.74(1H, dd,  $J=8.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.10-7.30(5H, m), 7.40(1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.57(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 8.25(1H, brs).

【0118】実施例46

1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-3-ピペラジノカルボン酸(化合物46)

実施例3と同様にして化合物46を得た。淡桃色アモルファス粉末(191mg, 15%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-2.20(4H, m), 2.30-2.60(1H, m), 2.90-3.30(2H, m), 3.40-4.60(2H, br), 3.96(2H, s), 7.00-7.30(8H, m), 7.60-7.65(1H, m), 7.70-8.00(1H, br), 8.58(1H, brs).

【0119】実施例47

1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]ピペリジン-2-カルボン酸(化合物47)

実施例3と同様にして化合物47を得た。淡桃色アモルファス粉末(226mg, 69%)

【0120】実施例48

(S)-ベンジル 1-[4-[3-(2-メチル)インドリルアセトキシ]ベンゾイル]ピロリジン-2-カルボキシラート(化合物48)

実施例10と同様にして化合物48を得た。淡黄色油状物(1.33g, 89%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-2.20(4H, m), 2.47(3H, s), 3.40-3.70(2H, m), 3.93(2H, s), 4.65-4.75(1H, m), 5.10-5.25(2H, m), 7.00-7.65(13H, m), 8.05(1H, brs).

【0121】実施例49

(S)-1-[4-[3-(2-メチル)インドリルアセトキシ]ベンゾイル]ピロリジン-2-カルボン酸(化合物49)

(S)-ベンジル 1-[4-[3-(2-メチル)インドリルアセトキシ]ベンゾイル]ピロリジン-2-カルボキシラート(化合物48)(1.30g)のエタノール(25ml)-酢酸エチル(25ml)溶液に10%パラジウム炭素(400mg)を加え、水素雰囲気下、室温で24時間撹拌した。触媒をろ過して除き、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-酢酸=200:1)で精製し、ジイ

ソプロピルエーテルを加えて結晶化させると化合物49 (540mg) が淡黄色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.80-2.30 (4H, m), 2.48 (3H, s), 3.50-3.70 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.70-4.80 (1H, m), 7.10-7.70 (8H, m), 8.00 (1H, brs).

#### 【0122】実施例50

1-アセチル-4-〔〔4-(1-ベンジルオキシカルボニルインドール-3-イル)アミノカルボニルオキシ〕ベンゾイル〕ピペラジン (化合物50)

トリエチルアミン (0.31ml) 及びクロロギ酸エチル (0.20ml) を1-ベンジルオキシカルボニルインドール-3-カルボン酸 (591mg) のジクロロメタン (7ml) -テトラヒドロフラン (2ml) 溶液に-20℃で加え、-20℃で40分間攪拌した。アジ化ナトリウム (274mg) の水溶液 (2ml) 及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 (143mg) を加え、0℃で1時間攪拌した。有機層を分取し、水層をジクロロメタン (3×2ml) で抽出した。抽出液を併せ、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥した ( $\text{MgSO}_4$ )。溶媒を減圧下に除き、残留物をトルエン (8ml) に溶解させ、100℃で15分間加熱攪拌した。冷却後、1-アセチル-4-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピペラジン (497mg) のジクロロメタン (20ml) 溶液及びジアザビスクロ〔2, 2〕オクタン (22mg) を加え、室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧下に除き、残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン = 2:1-酢酸エチル-酢酸エチル-メタノール = 20:1) に付して精製すると題記化合物 (239mg) が無色粉末として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.14 (3H, s), 3.35-3.85 (8H, m), 5.43 (2H, s), 7.19-7.62 (14H, m), 8.15-8.35

元素分析値  $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7$  として

計算値: C, 70.35; H, 5.27; N, 6.65

実測値: C, 70.11; H, 5.18; N, 6.67

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65-2.15 (4H, m), 2.56-2.76 (1H, m), 2.95-3.20 (2H, m), 3.70-3.95 (1H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 5.15 (2H, s), 5.42 (2H, s), 7.18 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.28-7.52 (14H, m), 7.62 (2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

$\text{FT-IR}$   $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{KBr}$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3288, 1741, 1726, 1618, 1544, 1475, 1400.

#### 【0125】実施例53

1-〔4-〔(インドール-3-イル)アミノカルボニルオキシ〕ベンゾイル〕-4-ビペリジンカルボン酸 (化合物53)

(1H, m).

$\text{FT-IR}$   $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{KBr}$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3240, 3078, 1622, 1581, 1554, 1456, 1439, 1360, 1308, 1250, 1205.

#### 【0123】実施例51

1-アセチル-4-〔4-〔(インドール-3-イル)アミノカルボニルオキシ〕ベンゾイル〕ピペラジン (化合物51)

1-アセチル-4-〔〔4-(1-ベンジルオキシカルボニルインドール-3-イル)アミノカルボニルオキシ〕ベンゾイル〕ピペラジン (230mg) 及び10%パラジウム炭素 (30mg) のメタノール (6ml) -酢酸エチル (6ml) 溶液に加え、水素気流中室温で30分間攪拌した。触媒をセライトでろ過して除き、ろ液を減圧下で留去し、残留物にジソプロピルエーテルを加えると題記化合物 (171mg) が白色粉末として得られた。

$\text{SIMS}$ : 407 ( $\text{MH}^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.03 (3H, s), 3.35-3.70 (8H, m), 6.95-7.60 (8H, m), 7.80 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ).

$\text{FT-IR}$   $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{KBr}$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3246, 1734, 1622, 1576, 1506, 1464, 1429, 1250, 1207, 1167.

#### 【0124】実施例52

ベンジル 1-〔4-〔(1-ベンジルオキシカルボニルインドール-3-イル)アミノカルボニルオキシ〕ベンゾイル〕-4-ビペリジンカルボキシラート (化合物52)

実施例50と同様にしてベンジル 1-(4-ヒドロキシベンゾイル)-4-ビペリジンカルボキシラート (611mg) から題記化合物 (550mg) を無色粉末として得た。

融点 159-160℃

実施例51と同様にしてベンジル 1-〔4-〔(1-ベンジルオキシカルボニルインドール-3-イル)アミノカルボニルオキシ〕ベンゾイル〕-4-ビペリジンカルボキシラート (100mg) から題記化合物 (64mg) を白色粉末として得た。

$\text{SIMS}$ : 408 ( $\text{MH}^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35-1.65 (2H, m), 1.67-1.98 (2H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.90-3.15 (2H, m), 3.80-4.00 (1H, m), 4.10-4.35 (1H, m), 6.95-7.55 (8H, m), 7.80 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ).

$\text{FT-IR}$   $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{KBr}$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3290, 3059, 2929, 1734, 1604, 1576, 1540, 1506, 1456, 1419, 1342.

#### 【0126】実施例54

ベンジル 4-〔4-〔(インダン-1-イル)アミノカルボニルオキシ〕ベンゾイル〕ベンゾアート (化合物54)

実施例50と同様にして化合物54を得た。無色結晶  
(248mg, 51%)

元素分析値  $C_{31}H_{25}NO_5 \cdot 0.1H_2O$ として

計算値: C, 75.47; H, 5.15; N, 2.84

実測値: C, 75.36; H, 5.13; N, 3.10

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.75-2.20(1H, m), 2.45-2.75(1H, m), 2.80-3.15(2H, m), 5.25-5.40(2H, m), 5.41(2H, s), 7.25-7.50(11H, m), 7.75-7.90(4H, m), 8.19(2H, d,  $J=8.6Hz$ ).

【0127】実施例55

元素分析値  $C_{24}H_{19}NO_5 \cdot 0.5H_2O$

計算値: C, 70.24; H, 4.91; N, 3.41

実測値: C, 69.95; H, 4.88; N, 3.36

$^1H-NMR$  (Acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 1.90-2.10(1H, m), 2.50-2.65(1H, m), 2.80-3.10(2H, m), 5.25(1H, ddd,  $J=7.8Hz$ ), 7.15-7.30(4H, m), 7.35-7.50(4H, m), 7.88(4H, d,  $J=8.8Hz$ ), 8.20(2H, d,  $J=8.8Hz$ ).

【0128】試験例

フェノールエステル誘導体によるヒトキマーゼ阻害活性の測定

本発明において合成されたフェノールエステル誘導体のヒトキマーゼ阻害活性の測定は、参考例8を改良した方法によって調整したキマーゼを用い、参考例5を改良した方法によるキマーゼ活性測定法によって下記のようにして行なった。

a) 活性型ヒトキマーゼの調製

ヒトキマーゼは参考例7に記載のプロ体キマーゼ遺伝子を組み込んだチャイニーズハムスター卵巣由来細胞株 (CHO/pCHY202-2) の培養上清より以下のようして得た。6×10<sup>6</sup>個のCHO/pCHY202-2株を5%透析ウシ胎児血清 (GIBCO-BRL社製) を含むASF-104培地 (味の素社製) を入れた500cm<sup>2</sup>トリプルフラスコ (Nunc 社製) 10本に播種した。5%二酸化炭素存在下37℃で2日間培養した後、培地を1フラスコあたり120mLの血清を含まないASF-104培地に置換してさらに3日間同じ条件で培養を続け分泌されたプロキマーゼを含む培養上清を得た。培養によって得られたプロキマーゼは成熟体キマーゼのアミノ末端側に2アミノ酸残基 (Gly-Glu) の延びた不活性型のプロ体であるので〔Urata, H. ら、ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (J. Biol. Chem.), 第268巻、第24318頁 (1993)〕、精製・濃縮した後、cathepsin Cによってアミノ末端の2アミノ酸残基を除去することによってプロテアーゼ活性を示す成熟型キマーゼを得た。培養上清1200mLを遠心して細胞破砕物等を除去し、120mLの0.5Mリン酸ナトリウム緩衝液 (pH6.4) を加えた後、20mLのSP Sepharose FF (Pharmacia社製) を充填した陽イオン交換カラムを通過させた。100mLの50mMリン酸ナトリウム緩衝液 (pH6.4) でカラ

融点 130-132℃

4-〔4-〔(インダン-1-イル) アミノカルボニルオキシ〕ベンゾイル〕安息香酸 (化合物55)

実施例51と同様にして化合物55を得た。白色粉末  
(81mg, 36%)

融点 167-172℃

ムを洗浄した後、60mLの2.0M塩化ナトリウムを含む50mMリン酸ナトリウム緩衝液 (pH6.8) によりプロキマーゼを含む溶出液を得た。2.0M塩化ナトリウム溶出液をCentriprep 10 (Amicon社製) を用いて濃縮し、さらに数度適当量の50mMリン酸ナトリウム緩衝液 (pH6.8) を加えて濃縮操作を繰り返すことにより脱塩及び緩衝液交換を行ない6mLの脱塩濃縮液を得た。これに25ユニットのcathepsin C (Sigma社製) を添加し、37℃3時間処理することによってプロキマーゼを活性化し成熟型キマーゼを得た。

【0129】b) フェノールエステル誘導体によるヒトキマーゼ阻害活性の測定

キマーゼ活性はUrataらの方法〔Urata, H. ら、ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (J. Biol. Chem.), 第265巻、第22348頁 (1990)〕を参考にして、キマーゼによるアンジオテンシンIからアンジオテンシンIIへの変換によって測定した。この反応において、本発明において合成されたフェノールエステル誘導体の添加によるアンジオテンシンIからアンジオテンシンIIへの変換の阻害を観察することによって化合物のキマーゼ阻害活性を測定した。マイクロチューブに上記a) によって調製したキマーゼ酵素液0.1μLを含む反応緩衝液〔0.5M塩化カリウムを含む20mMトリス塩酸緩衝液 (pH8.0)〕45μLを入れ、これに適当な濃度となるように調製された本発明において合成されたフェノールエステル誘導体溶液または対照区として蒸留水5μLを加えて37℃で30分間保温した後、200μMのアンジオテンシンI (ペプチド研究所製) を含む上記の反応緩衝液50μLを加えてさらに37℃で1時間反応させた。100μLの0.2%トリフルオロ酢酸を含む20%アセトニトリルを加え混合して反応を停止し、この溶液80μLをTSKgel ODS-80TM (0.46×15cm、トーソー社製) カラムによる高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によって分析した。カラムは0.1%トリフルオロ酢酸を含む23.5%アセトニトリルを溶離液としたイソクラティック法により毎分1.0mLの流速で溶出し、280nmの吸

収を測定した。基質であるアンジオテンシンI及び生成物であるアンジオテンシンIIの保持時間は同一条件のHPLCで標品のペプチド(アンジオテンシンI及びアンジオテンシンII、ペプチド研究所製)を分析して決定し、反応液中に含まれるアンジオテンシンI及びアンジオテンシンIIのピークを同定した。各ピークのピーク面積からアンジオテンシンIからアンジオテンシンIへの変換率を算出し、対照区における変換率に対するフェノールエステル誘導体添加区の変換率の割合を計算することによってフェノールエステル誘導体のキマーゼ

阻害活性を決定した。〔表1〕に顕著なキマーゼ阻害活性を示した本発明で合成された代表的な化合物及び既知のキマーゼ阻害剤であるキモスタチン(ペプチド研究所製)〔Urata, H. ら、ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (J. Biol. Chem.)、第265巻、第22348頁(1990)〕の阻害活性(IC<sub>50</sub>値)を示す。

【0130】

【表1】

フェノールエステル誘導体及びキモスタチンのキマーゼ阻害活性	
化合物	IC <sub>50</sub> (×10 <sup>-6</sup> M)
<u>3</u>	0.038
<u>45</u>	0.015
<u>29</u>	0.068
<u>49</u>	0.017
キモスタチン	0.95

【0131】

【発明の効果】化合物(I)若しくは(II)又はその塩は、優れたキマーゼ阻害作用を有するので、循環器系疾患の治療又は予防剤として利用される。

【0132】

【配列表】

配列番号：1

配列の長さ：20

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：その他の核酸(化学合成DNA)

アンチセンス：No

配列：

GAAGATGCTG CTCTTCCTC

配列番号：2

配列の長さ：20

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：その他の核酸(化学合成DNA)

アンチセンス：No

配列：

CTGCTCTTC TCTTGCTC

【0133】配列番号：3

配列：

AATTCGCCG CAGCATGCTC CTTCTTCCTC TCCCGCTGCT GCTCTTCTC TTGTGCT

配列番号：6

配列の長さ：16

配列の型：アミノ酸

配列の長さ：22

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：その他の核酸(化学合成DNA)

アンチセンス：Yes

配列：

GACCAGAATG AGTGGCACAC TT

配列番号：4

配列の長さ：20

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：その他の核酸(化学合成DNA)

アンチセンス：Yes

配列：

TCCAGTTCCA GCTTCCCTTT

【0134】配列番号：5

配列の長さ：57

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖部分

トポロジー：直鎖状

配列の種類：その他の核酸(化学合成DNA)

アンチセンス：No

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列：

Ile Ile Gly Gly Thr Glu Ala Lys Pro  
His Ser Arg Pro Tyr Met Cys

1

5

10

15

【図面の簡単な説明】

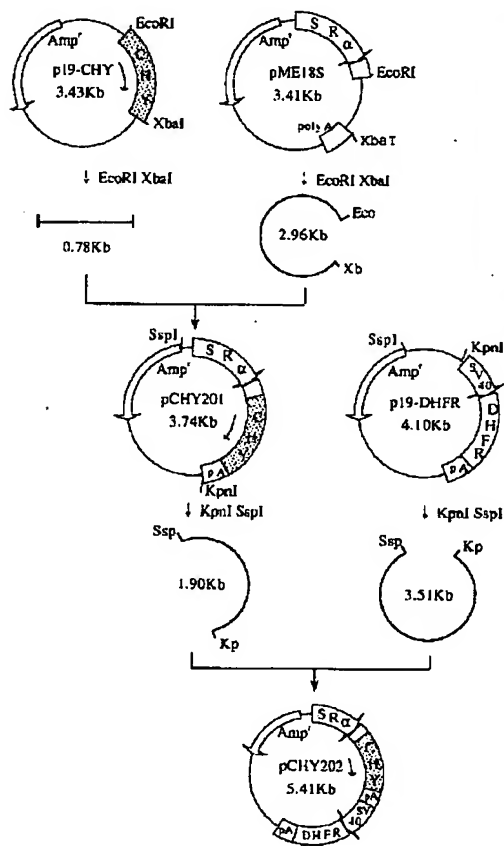
【図1】は、参考例3及び6で得られたプラスミドの構築図である。

【図2】は、参考例4及び7で観察されたCOS-7細胞及びCHO細胞の形質転換体によるヒトキマーゼの生成を表すウェスタンブロット分析結果（電気泳動）を示す。

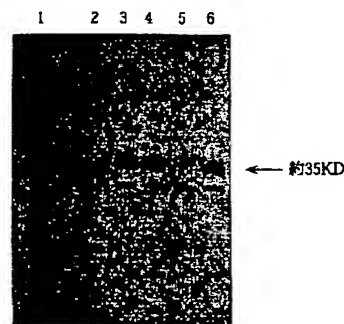
成を表すウェスタンブロット分析結果（電気泳動）を示す。

【図3】は、参考例5及び7で観察されたCOS-7細胞及びCHO細胞の形質転換体によるヒトキマーゼの活性である。

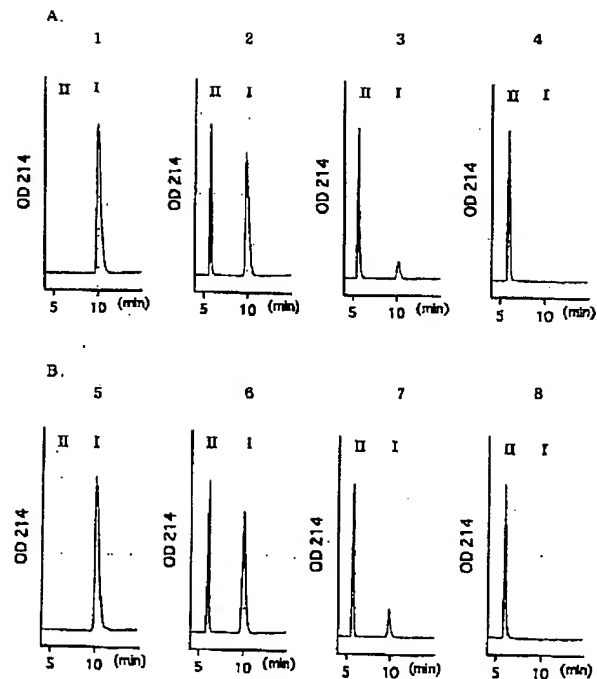
【図1】



【図2】



【図3】





## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/40	A B X	A 6 1 K 31/40	A B X
31/445	A E D	31/445	A E D
31/47	A B N	31/47	A B N
31/495		31/495	
C 0 7 C 49/84		C 0 7 C 49/84	E
67/08		67/08	
69/612		69/612	
219/34		219/34	
235/54		235/54	
251/24		251/24	
251/28		251/28	
317/22		317/22	
C 0 7 D 209/12		C 0 7 D 209/12	
209/38		209/38	
211/62		211/62	
295/18		295/18	A
307/79		307/79	
401/12	2 0 9	401/12	2 0 9
403/12	2 0 7	403/12	2 0 7
405/12	2 1 1	405/12	2 1 1
521/00		521/00	
C 1 2 N 9/99		C 1 2 N 9/99	
// C 0 7 C 65/40		C 0 7 C 65/40	
69/94		69/94	
C 1 2 N 9/64		C 1 2 N 9/64	Z
15/09	Z N A	15/00	Z N A A
(C 1 2 N 9/64			
C 1 2 R 1:91)			

(72)発明者 藤沢 幸夫  
 兵庫県神戸市東灘区御影中町4丁目1番31  
 -104号